



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Dirección General de Estudios de Posgrado

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado

**Efectividad de la vitamina E en la reducción de los
niveles de transaminasas y severidad ecográfica de la
esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos tipo 2**

TESIS

Para optar el Grado Académico de Magíster en Docencia e

Investigación en Salud

AUTOR

Gonzalo Francisco MIRANDA MANRIQUE

ASESOR

Rosa María PANDO ÁLVAREZ

Lima, Perú

2018



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Miranda G. Efectividad de la vitamina E en la reducción de los niveles de transaminasas y severidad ecográfica de la esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos tipo 2 [Tesis de maestría]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Unidad de Posgrado; 2018.



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Medicina

Unidad de Posgrado
Sección Maestría



1227

ACTA DE GRADO DE MAGISTER

En la ciudad de Lima, a los 03 días del mes de octubre del año dos mil dieciocho siendo la 01:00 pm, bajo la presidencia del Dr. Herman Vildózola Gonzáles con la asistencia de los Profesores: Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo (Miembro), Mg. Carlos Walter Contreras Camarena (Miembro), Mg. Freddy Roynall Valdivia Fernández Dávila (Miembro) y la Mg. Rosa María Pando Álvarez (Asesora); el postulante al Grado de Magister en Docencia e Investigación en Salud, Bachiller en Medicina, procedió a hacer la exposición y defensa pública de su tesis Titulada: **"EFECTIVIDAD DE LA VITAMINA E EN LA REDUCCIÓN DE LOS NIVELES DE TRANSAMINASAS Y SEVERIDAD ECOGRÁFICA DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA EN DIABÉTICOS TIPO 2"** con el fin de optar el Grado Académico de Magister en Docencia e Investigación en Salud. Concluida la exposición, se procedió a la evaluación correspondiente, habiendo obtenido la siguiente calificación **B MUY BUENO 17**. A continuación el Presidente del Jurado recomienda a la Facultad de Medicina se le otorgue el Grado Académico de **MAGÍSTER EN DOCENCIA E INVESTIGACIÓN EN SALUD** al postulante **GONZALO FRANCISCO MIRANDA MANRIQUE**.

Se extiende la presente Acta en tres originales y siendo las 02:15 pm, se da por concluido el acto académico de sustentación.

Dr. Jorge Luis Arroyo Acevedo
Profesor Principal
Miembro

Mg. Carlos Walter Contreras Camarena
Profesora Asociado
Miembro

Mg. Freddy Roynall Valdivia Fernández Dávila
Profesora Principal
Miembro

Mg. Rosa María Pando Álvarez
Profesora Asociada
Asesora

Dr. Herman Vildózola Gonzáles
Profesor Principal
Presidente

DEDICATORIA

A mi padre, por ser la inspiración y apoyo en cada uno de mis propósitos profesionales.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a Dios y a mi familia por darme fuerza y voluntad necesaria para culminar el trabajo de tesis y a mi asesor por su apoyo, comprensión y oportunas sugerencias en la elaboración del presente trabajo de investigación.

ÍNDICE

Lista cuadros	III
Lista de figuras	IV
Resumen	1
Abstract	3

Pág

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN

1.1 Situación Problemática	4
1.2 Formulación del Problema	8
1.3 Justificación teórica	8
1.4 Justificación práctica	8
1.5 Objetivos	9
1.5.1 Objetivo general	9
1.5.2 Objetivos específicos	9

CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO

2.1 Marco epistemológico	10
2.2 Antecedentes de investigación	14
2.3 Bases Teóricas	18

CAPÍTULO III: METODOLOGÍA

3.1 Tipo y diseño de investigación	33
3.2 Población y muestra	34
3.3 Técnicas e instrumento de recolección de datos	38
3.4 Análisis e interpretación de datos	42
3.5 Aspectos éticos	41
3.6 Confidencialidad	44

CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Pruebas de hipótesis	42
4.2 Presentación de resultados	50
4.3 Análisis, interpretación y discusión de resultados	54
 CONCLUSIONES	 57
RECOMENDACIONES	58
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	59
ANEXOS	62

LISTA DE CUADROS

	Pág.
Cuadro 1. Resumen de métodos de diagnóstico por imágenes en enfermedad por hígado graso no alcohólica y su progresión en base a estudios que incluyen pacientes diabéticos	19
Cuadro 2. Ingesta recomendada de nutrientes (IRN) para Alfa-Tocoferol	30
Cuadro 3. Análisis de validez de contenido para el íntegro del instrumento...	37
Cuadro 4. Estadísticos de fiabilidad.....	37
Cuadro 5. Prueba de Wilcoxon	46
Cuadro 6. Prueba de U Mann Whitney	47
Cuadro 7. Estadísticos de prueba del resultado de la ecografía.....	46
Cuadro 8. Análisis de varianza	48
Cuadro 9. Prueba T-Student.....	49
Cuadro 10. Coeficiente De Determinación: R2	49
Cuadro 11 Características clínicas basales de la población diabética estudiada	50
Cuadro 12. Características clínicas de la población diabética estudiada posterior al tratamiento	51

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. La cirrosis hepática en la diabetes.....	10
Figura 2. Teoría de dos hits	12
Figura 3. Teoría de múltiples hits.....	13
Figura 4. Uso de metformina asociado a insulina	24
Figura 5. Forma activa de vitamina E	27
Figura 6. TGP según estado basal y final en el grupo experimental y control	46
Figura 7. Comparación ecográfica basal y final	48
Figura 8. Distribución de la edad según grupo.....	53
Figura 9. IMC en el grupo control.....	54
Figura 10. IMC en el grupo experimental	55
Figura 11. Distribución de la metformina de los pacientes.....	55
Figura 12. Distribución del perímetro abdominal de los pacientes.....	56
Figura 13. Distribución de la Hemoglobina glicosilada de los pacientes.....	56

GLOSARIO DE TÉRMINOS

NAFLD: Enfermedad por hígado graso no alcohólico

EHGNA: Enfermedad por hígado graso no alcohólico

EHNA: Enfermedad por hígado graso no alcohólico

EHGNA: Enfermedad por hígado graso no alcohólico

PPARG: Los receptores del proliferador activador de peroxisomas tipo gamma

NASH: Esteatohepatitis no alcohólica

RESUMEN

Efectividad de la vitamina E en la esteatosis hepática no alcohólica en pacientes diabéticos tipo 2.

Autor: Gonzalo Francisco Miranda Manrique

Objetivo: Determinar la efectividad de la vitamina E sobre los niveles de transaminasas y severidad ecográfica en el tratamiento de la esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente.

Material y métodos: Estudio analítico cuasi experimental. Se formaron dos grupos, uno experimental que recibió vitamina E a dosis de 400 UI además del manejo convencional y otro grupo control con solo el manejo convencional. El estudio incluyó a 71 pacientes en cada grupo. Ambos grupos fueron sometidos a una ecografía y a la medición de TGP al inicio y tras 6 meses así como evaluación de actividad fibrótica mediante NAFLD score.

Para comparar las concentraciones de TGP dentro de un mismo grupo se empleó la prueba Wilcoxon y para evaluar diferencias entre el grupo experimental y control se realizó prueba de U de Mann-Whitney. Asimismo, para comparar severidad ecográfica se empleó la prueba de Wilcoxon y se realizó análisis de regresión logística.

Resultados: Dentro de los resultados se halló que la vitamina E fue efectiva en reducir el nivel de transaminasas y el grado de severidad ecográfica en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica y diabéticos de diagnóstico reciente sin actividad fibrotica importante en forma estadísticamente significativa ($Z=-4.727$ y $p<0.05$) y no explicada por variables confusoras

Conclusión: Se concluye que en el presente estudio se comprobó la efectividad en el uso de la vitamina E a dosis de 400 UI en parámetros de función hepática como disminución en los niveles de transaminasas y mejora de la valoración ecográfica tras 6 meses de seguimiento en pacientes diabéticos de reciente diagnóstico con EHGNA sin fibrosis significativa.

Palabras claves: Hígado graso, Ultrasonografía, Transaminasas, vitamina E
(Fuente: DeCS/MeSH)

ABSTRACT

Effectiveness of vitamin E in non-alcoholic hepatic steatosis in type 2 diabetic patients.

Author: Gonzalo Francisco Miranda Manrique

Objective: To determine the effectiveness of vitamin E on transaminases levels and ultrasound severity in the treatment of non-alcoholic hepatic steatosis in patients with newly diagnosed type 2 diabetes

Material and methods: quasi-experimental analytical study. Two groups were formed, an experimental one that received vitamin E at doses of 400 IU in addition to conventional management and another control group with only conventional management. Study included 71 patients in each group. Both groups underwent an ultrasound and the measurement of TGP at the beginning and after 6 months as well as evaluation of fibrotic activity by NAFLD score.

In order to compare the concentrations of TGP within the same group, the Wilcoxon test was used and to evaluate differences between the experiment and control group, the Mann-Whitney U test was performed. Also, Wilcoxon test was used to compare ultrasound severity and logistic regression analysis was performed.

Results: it was found that vitamin E was effective in reducing the level of transaminases and the degree of ultrasound severity in patients with non-alcoholic hepatic steatosis without fibrotic activity in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. Important in statistically significant form ($Z = -4,727$ and $P < 0.05$) and not explained by confounding variables

Conclusion: It is concluded that in this study it was proved there is effectiveness in the use of vitamin e at doses of 400 IU in liver function

parameters as a decrease in the levels of transaminases and improvement of ultrasound valuation after 6 months of follow-up in patients with non-alcoholic hepatic steatosis newly diagnosed type 2 diabetes

Key words:Fatty Liver, Ultrasonography ,Transaminases, Vitamin E
(Source: DeCS/MeSH)

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

I. Planteamiento del Problema

1.1. Situación del Problema

La esteatosis hepática no alcohólica está ampliamente distribuida a nivel mundial sobre todo en países industrializados donde la incidencia de diabetes, síndrome metabólico y dislipidemia son más comunes. Todo esto hace del hígado graso la enfermedad hepática más común en la sociedad occidental.(Day, 2014) La enfermedad por hígado graso no alcohólico es ahora la causa más frecuente de enfermedad hepática en países del occidente que afecta a más del 30 % de la población y ha emergido como un serio problema de salud pública. La prevalencia del síndrome está aumentando a lo largo del mundo en forma paralela con el aumento de la obesidad.(Milic, 2015).

Los pacientes con enfermedad por hígado graso no alcohólico eventualmente pueden desarrollar cirrosis. La cirrosis se desarrolla cuando la esteatosis progresa a esteatohepatitis y fibrosis. (JI HF , Sun Y, Shen L., 2014).

Los cálculos más recientes de la Federación Internacional de Diabetes (FID) indican que el 8,8% de los adultos (415 millones de personas) tienen diabetes y un 80% de las personas con diabetes vive en países de ingresos medios y bajos. Si siguen estas tendencias, para el año 2040 unos 642 millones de personas, o un adulto de cada 10, tendrán diabetes. Según la Federación Internacional de Diabetes estima que el 6.24 por ciento de la población adulta peruana entre los 20 y 79 años es diabética, según, un estudio realizado durante el 2015.(FID, 2015). La prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica es de aproximadamente 20% en la población general basado en una variedad de métodos. Por otro lado, la prevalencia estimada de esteatohepatitis no alcohólica es menor, esto es, de 5%. El hígado graso es más frecuente en sujetos obesos y comparado con los controles (75% versus 16%). Asimismo, es más frecuente entre sujetos con diabetes tipo 2 (34-74%).(Wayne, 2004)

Los diabéticos con esteatosis hepática no alcohólica tienen una mayor tasa de mortalidad de hasta 33%. Además, tienen un riesgo 19% mayor de padecer complicaciones hepáticas. (Ann, 2013).

Asimismo el 30 a 40% de pacientes con esteatosis hepática no alcohólica con hiperglicemia progresan a cirrosis y hasta un 20% de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes tipo 2 desarrollan cirrosis.(Day, 2014).

El manejo de los pacientes con enfermedad de hígado graso no alcohólico consiste en tratar la enfermedad hepática, así como las comorbilidades metabólicas.

Por la tanto desde el punto de vista del control metabólico , la mayoría de las intervenciones establecidas farmacológicas y no farmacológicas son similares a las dadas para la diabetes. La dieta y ejercicio que conlleva pérdida de peso se considera la única terapia razonable con evidencia que es segura y beneficiosa. Otras terapias se han investigado pero ninguna cuenta con resultados aleatorios y a largo plazo; se han estudiado diferentes medidas terapéuticas como los insulino sensibilizadores como la pioglitazona hasta el uso de antioxidantes como la vitamina E.

En ese contexto se observa que el principal problema respecto al tratamiento de la esteatosis hepática no alcohólica en pacientes diabéticos es la falta de ensayos clínicos de calidad suficiente y duración adecuada. Esto se debe, además, a que muchos estudios en los cuales se ha hecho intervención en pacientes con esteatosis hepática han excluido a los pacientes con diabetes lo cual llama la atención dado que este grupo específico de pacientes es afectado en gran proporción por esta enfermedad.

En nuestro medio existen estudios de tipo retrospectivo que han encontrado que un peor control metabólico reflejado en hipertrigliceridemia y mayor HbA1C puede asociarse a una mayor incidencia de EHNA en pacientes diabéticos de reciente inicio. (Miranda Manrique, 2016)

Los antioxidantes tienen potencial terapéutico debido a que la oxidación de ácidos grasos produce especies reactivas de oxígeno, que causan daño celular directo y activan citoquinas pro-inflamatorias como el factor de crecimiento beta1 que promueve la fibrosis. Dentro de los antioxidantes, la vitamina E, según se ha demostrado es efectivo en la esteatosis hepática no alcohólica ya que puede inducir una mayor expresión del peroxisoma proliferador activado del receptor tipo alfa. (Abner, 2011). Además, de aumentar la sensibilidad a la insulina en este grupo de pacientes. (Yakaryilmaz F1, Guliter S, Savas B, Erdem O, Ersoy R, Erden E, Akyol G, Bozkaya H, Ozenirler S, 2007)

La vitamina E en EHGNA puede mejorar los niveles de alanina amino transferasa(ALT) y la histología en pacientes con y sin pérdida de peso sin efectos secundarios relevantes, lo cual no ha sido evaluado en pacientes cirróticos ni diabéticos. (Day, 2014).

Se han descrito riesgos a largo plazo con el uso prolongado y a dosis altas de vitamina E tales como mayor riesgo de cáncer de próstata y desordenes cerebrales hemorragicos pero son infrecuentes. (Eric, 2011)

Si esta situación problemática persiste dado que la prevalencia de la diabetes tipo 2 va aumentar como se ha predicho en los siguientes 50 años, la enfermedad por hígado graso no alcohólica probablemente será un tema prominente de salud pública. Con ello tendremos una mayor incidencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico y una progresión más rápida y severa de la misma como se reporta hasta la actualidad además de ser una importante causa de cirrosis, por lo que es necesario establecer pautas terapéuticas más precisas para tratar estas entidades con nivel de evidencia sólidos y en poblaciones de alto riesgo como son los pacientes con DM-2.

Existen pocos estudios que incluyan el uso de vitamina E en pacientes con EHNA. En ese contexto se busca en el presente estudio evaluar la efectividad de la vitamina E en este grupo de pacientes el cual se realizará en el Hospital Nacional Dos de Mayo.

1.2. Formulación del problema

1.3. Problema general

¿Cuál es la efectividad de la vitamina E oral en el tratamiento de la EHGNA en diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente atendidos en el Hospital Nacional Dos De Mayo?

1.4. Justificación Teórica

La mayor parte de los estudios sobre esteatosis hepática han excluido a los pacientes con diabetes lo cual llama la atención dado que este grupo específico de pacientes es afectado en gran proporción por esta enfermedad.(Arun J. Sanyal, 2010)Por ello, urge establecer pautas con nivel de evidencia sólidos respecto al tratamiento de la EHGNA dentro de las poblaciones de alto riesgo como son los pacientes con DM-2.

Los antioxidantes como la vitamina E tienen potencial terapéutico debido a que la oxidación de ácidos grasos produce especies reactivas de oxígeno, que causan daño celular directo y activan citoquinas pro-inflamatorias como el factor de crecimiento beta1 que promueve la fibrosis. Sin embargo existen pocos estudios que incluyan el uso de la misma en pacientes con EHGNA y diabéticos

1.5. Justificación Práctica

A partir de los resultados de esta investigación se puede establecer una alternativa en el manejo del EHGNA adicionado a los cambios de estilo de vida y tratamiento hipoglicemiante en el paciente diabético

Asimismo, con ello se puede evitar la progresión de la EHGNA en estadios avanzados irreversibles de la enfermedad hepática como la fibrosis hepática o el desarrollo de hepatocarcinoma

Igualmente este estudio además de factible, es seguro dado que el uso de vitamina E no se asocia a efectos adversos frecuentes.

1.6. Objetivos

1.6.1. Objetivo general

Determinar la efectividad de la vitamina E sobre los niveles de transaminasas y severidad ecográfica en el tratamiento de la esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo.

1.6.2. Objetivos específicos

1. Determinar la efectividad de la vitamina E en la reducción de las transaminasas en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos de diagnóstico reciente.
2. Determinar la efectividad de la vitamina E en la reducción de la severidad por ecografía en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica diabéticos de diagnóstico reciente.

CAPITULO 2: MARCOTEÓRICO

2.1 MARCO EPISTEMOLÓGICO

2.1.1. Fisiopatología de la esteatosis hepática, esteato hepatitis y cirrosis hepática.

La esteatosis es el resultado de una acumulación intracelular de triglicéridos debido a la captación aumentada de ácidos grasos libres y a la síntesis de novo en los hepatocitos como consecuencia de la lipotoxicidad celular.

El daño hepático consiste en necrosis celular e inflamación producidos por un incremento del estrés oxidativo mitocondrial de triglicéridos con la consecuente generación de peroxisomas y radicales libres.(K. H. Williams, N. A. Shackel, M. D. Gorrell, S. V. McLennan, and S. M. Twigg, 2013).

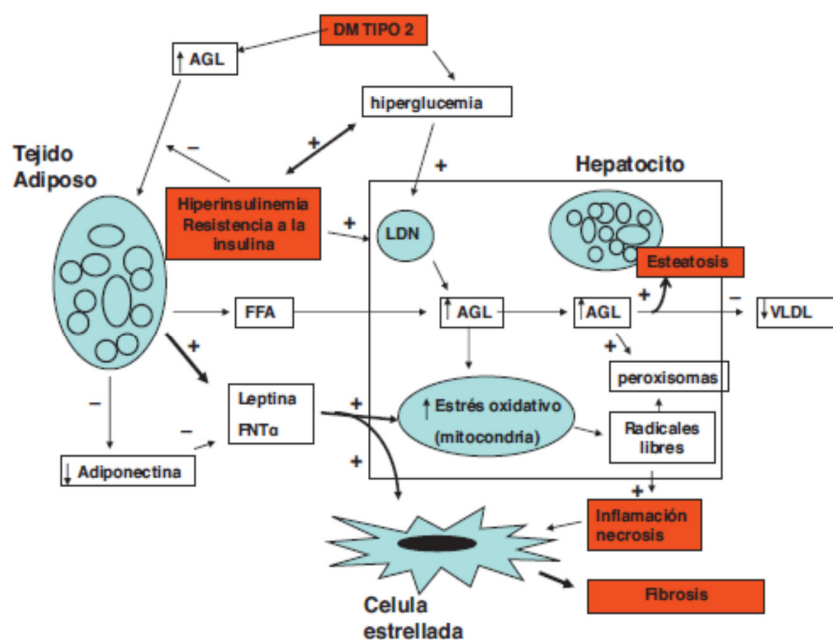


Figura 1. La cirrosis hepática en la diabetes

FFA: ácidos grasos libres

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

FNT α: factor de necrosis tumoral alfa

Fuente: La diabetes en la cirrosis hepática. Gastroenterología y hepatología, volumen 36, Issue 7, Pages 473-482.

El estrés oxidativo mitocondrial se incrementa también por acción de las adipocinas como la leptina, adiponectina, interleucina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa los cuales se producen en exceso debido a un estado de inflamación del tejido adiposo visceral y subcutáneo. (Ann., 2013)

Los mediadores químicos derivados de la inflamación y la necrosis celular, así como las adipocinas, activan las células estelares induciéndolas a producir colágeno aumentando la producción del factor de crecimiento de tejido conjuntivo y acumulación de matriz extracelular favoreciendo la fibrosis (figura 1). Asimismo el PPAR gamma y el sistema endocanabinoide podrían tener un papel importante en la fibrogénesis y pudieran ser potenciales blancos terapéuticos. (Sanyal, A.J., Mofrad, P.S., Contos, M.J., Sargeant, C., Luketic, V.A., Sterling, R.K, 2004)

En forma más reciente hay datos que sugieren que las alteraciones en la microbiota intestinal pueden jugar un rol en la patogénesis de la enfermedad por el hígado graso no alcohólico y su progresión a esteatohepatitis no alcohólica. (Hannah WN Jr, 2016)

2.1.2. Modelo actual de la relación de DM-2 y la enfermedad de hígado graso no alcohólico.

La diabetes tipo 2 agrava la enfermedad de hígado graso no alcohólico (EHNA) y a su vez esta puede conducir a un control de la glucemia alterado.

Aunque el concepto de una "hipótesis de dos hits" (Figura 2) fue popular hace unos años, donde se pensó que la esteatohepatitis era el resultado de un "segundo golpe" que ocurría después del daño inicial de la esteatosis ahora se ha reconocido a una respuesta integral paralela y un estado inflamatorio de "múltiples hits" que puede preceder a la esteatosis hepática como un modelo más correcto para tener en cuenta en la progresión de la enfermedad de hígado graso no alcohólica. (García, 2013)

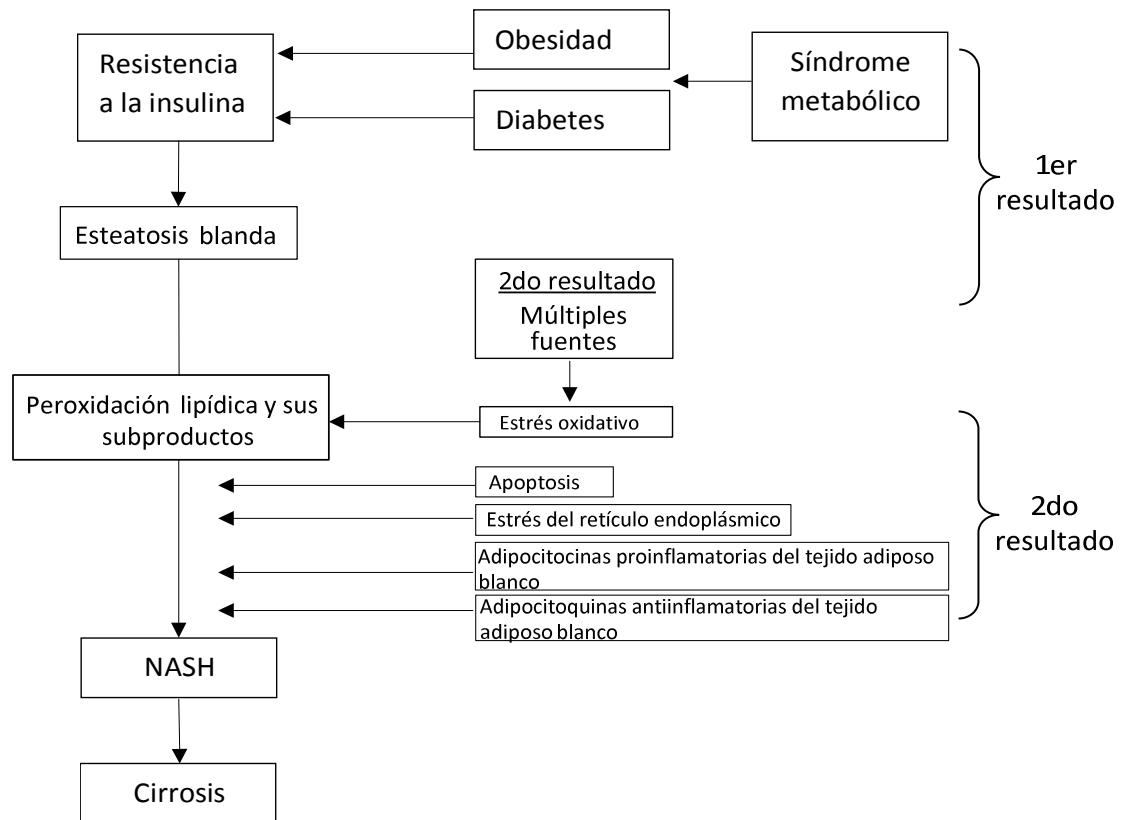


Figura 2. Teoría de dos hits

Fuente: Lam G, Younossi ZM. Treatments regimens for non alcoholic fatty liver disease. Annals of hepatology 2009.

Secuencialmente, como se aprecia en la figura 3, el modelo actual propuesto consiste en lo siguiente:

1. En los individuos obesos, la aparición de la diabetes causa un aumento de la lipólisis en el tejido adiposo y un aumento de ácidos grasos al hígado.
2. Asimismo produce un estado de hiperglicemia persistente en la diabetes y resistencia a la insulina hepática que induce lipogénesis de novo tempranamente y fibrosis hepática, más adelante. (Lingvay I1, Raskin P, Szczepaniak LS., 2008)
3. Además la hiperglucemia y los AGE (productos finales de glicosilación) contribuyen a la muerte del hepatocito y a la inducción de factores profibroticos.

(Tiikkainen M, HakkinenAM, Korsheninnikova E, Nyman T, Makimattila S, Yki-Jarvinen H., 2004)

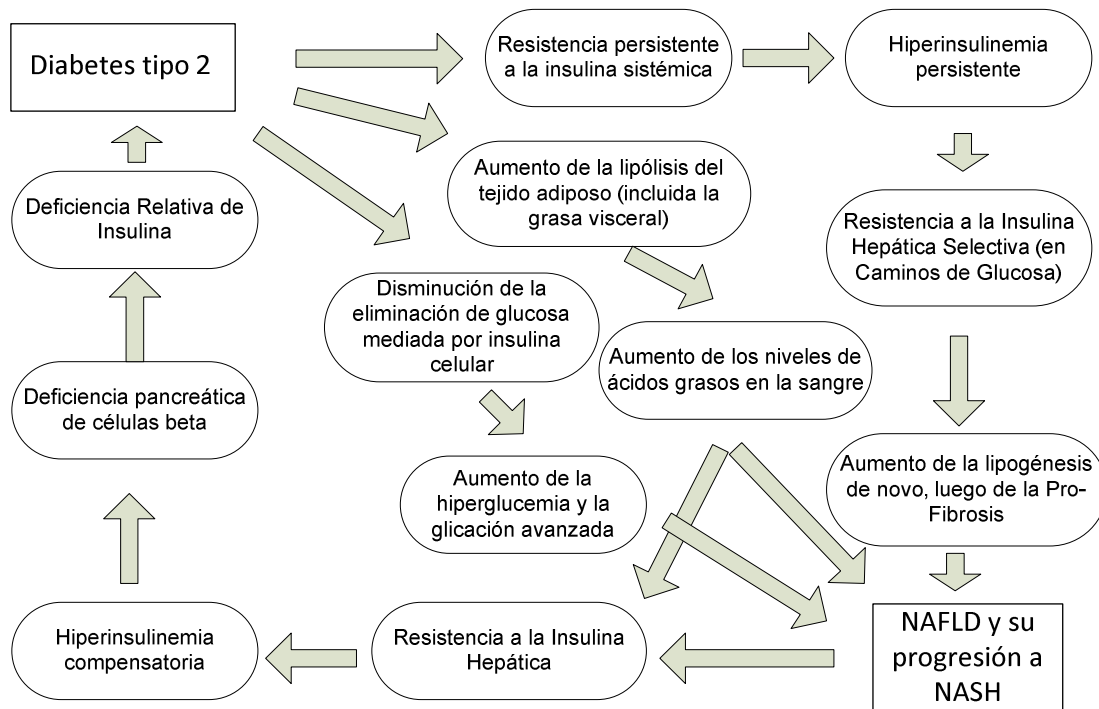


Figura 3. Teoría de múltiples hits

Fuente: Adaptado de Endocrine Reviews, February 2013, 34(1):84–129

A su vez, la resistencia a la acción de la insulina hepática secundaria a la enfermedad de hígado graso no alcohólica puede conducir a una hiperinsulinemia compensatoria y a una falla de la célula pancreática lo que genera una hiperglicemia sostenida y aparición de diabetes.

2.2. ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

La dieta y los cambios en el estilo de vida aumentan la prevalencia de obesidad y de síndrome metabólico lo que resulta en un aumento de la enfermedad por hígado graso no alcohólico. La enfermedad por hígado graso no alcohólica se considera una manifestación del síndrome metabólico y se relaciona a diabetes, resistencia a la insulina y obesidad central, dislipidemia e hipertensión. En la actualidad no existen dudas de que la obesidad está relacionada con la enfermedad hepática crónica y hepatocarcinoma independientemente del consumo de alcohol o infecciones virales(Milic, 2015) .

En varios estudios, la prevalencia de EHGNA parece ser mayor en diabéticos tipo 2 respecto a la población general independiente de la glucemia. Los diabéticos de tipo 2 tienen aproximadamente un 80% mayor prevalencia de esteatosis hepática en comparación con no diabéticos por edad y sexo. Asimismo, la prevalencia de diabetes mellitus (DM) en pacientes con cirrosis hepática de cualquier etiología es de alrededor del 30%. El pobre control de la diabetes, además, promueve o empeora la esteatosis hepática, alimentando así un círculo vicioso.

En un estudio de cohorte se siguieron durante 10 años en el momento de su inclusión a 173 643 pacientes con diabetes mellitus y 650.620 que no tenían diabetes mellitus encontrándose que la incidencia de enfermedad hepática crónica no alcohólica y de hepatocarcinoma fue significativamente más alta en los pacientes diabéticos. (Pacana T, 2012)

No hay actualmente ningún tratamiento farmacológico establecido para la esteatosis hepática o para la esteatohepatitis. Varias intervenciones farmacológicas han sido evaluadas, pero ninguna ha sido aprobada para su uso general. (JI HF , Sun Y, Shen L., 2014)

La mayoría de estudios de tratamiento se han centrado en temas como NASH o EHNA (esteatosis hepática no alcohólica) debido a su potencial de progresar a fibrosis y cirrosis. Sin embargo, los resultados han sido limitados por variaciones en los criterios de valoración del tratamiento y una escasez de ensayos aleatorios, controlados y de duración suficiente.

Existen reportes que encuentran que la vitamina E mejora la función hepatocelular y estrés oxidativo e incluso la resistencia a la insulina mejora de forma transitoria en sujetos obesos que recibían altas dosis de vitamina E.(Hoofnagle, 2013). La vitamina E es un antioxidante que tienen efectos benéficos sobre la histología del hígado en pacientes no diabéticos con esteatosis hepática. La evidencia actual apoya la teoría que la vitamina E puede optimizar los niveles de aminotransferasa en pacientes con enfermedad de hígado graso, esteatohepatitis y cirrosis hepática aunque se requieren ensayos clínicos que alienten un mayor estudio del efecto terapéutico de la vitamina E en estos desordenes.(Ji HF, Sun Y, Shen L, 2014)

En 17 pacientes cuya biopsia comprobó la presencia de NASH recibieron vitamina E a una dosis de 300 mg por día por más de 2 años y se le realizó una segunda biopsia después del tratamiento se encontró que los niveles de transaminasas disminuyeron y una mejora de la puntuación de actividad fibrotica por histología. (Sumida . Naito Y. Tanaka S. Sakai K. Inada Y. Taketani H. Kanemasa K. Yasui K. Itoh Y. Okanoue T. Yoshikawa T, 2013) Otros estudios no son concluyentes respecto a la regresión de la fibrosis.(Akinobu Takaki *, 2014)

En un estudio realizado en la India en pacientes con DM tipo I y II, con y sin complicaciones se dividieron por separado en grupo experimental (que recibió insulina o hipoglucemiantes orales y vitamina E) y los grupos de control (que recibieron sólo insulina / fármacos hipoglucemiantes orales).

Se pudo concluir a partir de este estudio, que la terapia con vitamina E en DM impide el desarrollo de complicaciones tardías como la retinopatía, úlceras en

los pies y complicaciones cardiovasculares al recibir una terapia antioxidante a largo plazo como el uso de vitamina E. (Anand Baburao Jain, 2012)

El estudio más grande que se ha realizado respecto a la esteatosis hepática y el uso de la vitamina E se ha hecho en población no diabética en el estudio PIVENS y fue el “Pioglitazone vs vitamin E vs placebo for the treatment of non diabetic patients with non alcoholic steatohepatitis (PIVENS)” donde la terapia con vitamina E demostró una mejora significativa en la esteatosis, inflamación, embalonamiento de hepatocitos y resolución de esteatohepatitis en pacientes adultos con NASH avanzada que no tenían diabetes o cirrosis. En dicho estudio se buscó establecer asociaciones entre cambios en los niveles de ALT, peso corporal y la histología hepática tras designar en forma aleatoria a 247 adultos con NASH y sin diabetes. (Arun J. Sanyal, 2010). Se empleó un suplemento de vitamina E-rrr-dl-alfa-tocoferol administrada una vez al día a una dosis de 800 IU durante 96 semanas el cual dio lugar a mejora en las características de NASH y en los puntajes de actividad. (Sanyal, A.J., Mofrad, P.S., Contos, M.J., Sargeant, C., Luketic, V.A., Sterling, R.K, 2004) El número necesario a tratar (NNT) fue de 4.4 entre 42% de los pacientes que recibieron vitamina E comparado con 19% de los pacientes que recibieron placebo. (Ann., 2013)

Efectos similares en la histología se observó con la vitamina E versus metformina o placebo en niños con histología de EHGA durante 96 semanas en el estudio TONIC (Treatment of non alcoholic fatty liver disease in children). (Lavine JE, 2011) (Non alcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of non alcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial.)

Los adultos con diabetes fueron excluidos porque no estaba claro si tendrían la misma respuesta a la terapia como adultos sin diabetes y porque era posible que los cambios en la terapia antidiabética pudieran confundir el análisis de datos de sujetos con diabetes y de aquellas personas sin diabetes. Todos los

sujetos experimentaron una biopsia del hígado dentro de 6 meses antes de la aleatorización. (Arun J. Sanyal, 2010)

Una respuesta fue definida como una disminución de ALT a ≤ 40 U/L y $\geq 30\%$ del nivel de referencia. Las biopsias del hígado tomadas antes y después del tratamiento fueron catalogadas de acuerdo a la actividad de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAS) y grado de fibrosis. Se produjo una disminución de los niveles de ALT a niveles de normalidad en pacientes con EHGNA.

La evidencia actualmente disponible apoya la teoría de que la vitamina se asocia a una mejora de actividad histológica y la suplementación puede optimizar los niveles de aminotransferasa para los pacientes con HGNA y EHNA, hepatocarcinoma pero más ensayos clínicos bien diseñados y a gran escala para examinar el efecto terapéutico de la vitamina E para estos trastornos son necesarios. (Hong-Fang Ji Ph.D. *, 2014)

La vitamina E se ha utilizado solo o con otros agentes en múltiples ensayos clínicos para tratar la EHNA o HGNA con mejora en parámetros hepáticos y a nivel de la histología. (Pacana T, 2012) . Estos ensayos varían en duración (4 – 96 semanas) y dosis (100-1200 IU/d) con similar eficacia. (Sanyal, A.J., Mofrad, P.S., Contos, M.J., Sargeant, C., Luketic, V.A., Sterling, R.K, 2004)

2.3. BASES TEÓRICAS

2.3.1. Definición Enfermedad Por Hígado Graso No Alcohólica (EHGNA)

La EHGNA comprende un conjunto de afecciones que van desde la esteatosis simple hasta la cirrosis pasando por la esteatohepatitis y la fibrosis. Se estima que una tercera parte de los individuos adultos pueden tener esteatosis hepática, la cual se considera como la manifestación más benigna de la EHGNA. (Day, 2014)

2.3.2. Métodos diagnósticos

Los datos actuales sugieren que los resultados adversos relacionados a la esteatosis hepática no alcohólica aparecen estrechamente ligados al grado de actividad inflamatoria y/o fibrosis en el hígado, en lugar de la presencia de esteatosis. De hecho, definir el grado de NASH será aún más importante cuando se disponga de opciones de tratamiento más eficaces.

El diagnóstico de hígado graso no alcohólico requiere imágenes de pruebas de la esteatosis hepática en ausencia de otras etiologías incluyendo el consumo importante de alcohol. La biopsia del hígado sigue siendo el estándar de oro para el diagnóstico de NASH y para determinar el pronóstico. Actualmente existen pruebas para la detección del hígado graso per se y algunas técnicas establecidas para la clasificación del grado de NASH, aparte del método invasivo de la biopsia de hígado (ver Tabla 1).

La mayoría de los pacientes con hígado graso no alcohólico son asintomáticos, aunque algunos pacientes con EHNA pueden quejarse de cansancio, decaimiento y malestar abdominal superior derecho. Los pacientes tienen más probabilidades de ser diagnosticados por pruebas de laboratorio que revelan elevación de aminotransferasas hepáticas o esteatosis hepática que fue detectada por imágenes de abdomen.

Cuadro 1. Resumen de métodos de diagnóstico por imágenes en enfermedad por hígado graso no alcohólica y su progresión en base a estudios que incluyen pacientes diabéticos

Prueba	Dx NAFLD	Dx NASH	Evaluar la fibrosis	Validación externa	Uso mayor en estudio experimental vs. Uso clínico	Costo	Disponibili dad
Ecografía hepática	Ok	X	X	Ok	C/E	+	++++
Hígado sin mejoras	Ok	X	X	Ok	C/E	++	+++
Hígado MRI/MRS (III, IV)	Ok	X	X	Ok	C/E	++++	++
Elastografía transitoria (FibroScan) (II)	X	X	Ok	Ok	E	++	++
Pulso de radiación de fuerza acústica, imagen (III, VI)	X	X	Ok	Ok	E	++	++
MRE (III, V, VI)	X	Ok	Ok	X	E	++++	+

C: uso experimental

E uso clínico

Fuente: Adaptado de Endocrine Reviews, February 2013, 34(1):84–129

Los pacientes con EHNA pueden tener elevaciones leves o moderadas de la aspartato amino transferasa y alaninaaminotransferasa, aunque niveles normales no excluyen la enfermedad.

Los estudios por imágenes en pacientes con EHNA incluyen un aumento de ecogenicidadpor ultrasonido, atenuación hepática disminuida en la tomografía computarizada o una señal hiperintensa en la resonancia magnética.

Una revisión concluyó que la ecografía debe utilizarse como un primera herramienta de diagnóstico debido a su capacidad para la evaluación de la esteatosis hepática y de otros órganos abdominales(Festi D, 2013)

El ultrasonido abdominal además de ser un procedimiento relativamente barato es una prueba de diagnóstico no invasiva para demostrar esteatosis con

excelente sensibilidad en individuos con grado moderado a severo de esteatosis hepática

En un estudio de ultrasonido en relación a biopsia del hígado se informó que la sensibilidad de la ecografía para el diagnóstico de esteatosis fue de 64% a 91%, con una especificidad del 93 al 97%. (Mendoza, 2006)

Un metanálisis de 49 estudios con 4720 pacientes encontró que la sensibilidad y especificidad para ultrasonido fueron 85 y 94 por ciento, respectivamente, cuando se utiliza la biopsia del hígado como el estándar de oro. (Pappachan J Farrah A. Mahamood Edavalath, Arjun Mukherjee, 2014)

Sin embargo, la sensibilidad parece estar disminuida en los pacientes que son obesos mórbidos (Palmentieri, 2006)

En un estudio de 187 pacientes obesos mórbidos sometidos a cirugía bariátrica, la esteatosis hepática estaba presente a nivel histológico en 95 por ciento, pero sólo fue detectada por ultrasonido en 49 por ciento (Hernaez R, 2011)

En general, la tomografía axial computarizada y la resonancia magnética Nuclear pueden identificar la esteatosis pero no son suficientemente sensibles para detectar inflamación o fibrosis. Una de las dificultades a la hora de determinar la sensibilidad y especificidad de la TAC y la resonancia magnética para el diagnóstico de la esteatosis hepática es que no todos los pacientes se someten a confirmación mediante biopsia hepática (Mottin CC, 2010)

El diagnóstico definitivo EHNA requiere todo lo siguiente:

- Demostración de la esteatosis hepática por imágenes o biopsia
- Exclusión de consumo de alcohol
- Exclusión de otras causas de esteatosis hepática: Hepatitis C, enfermedad de Wilson, lipodistrofia, ayuno prolongado, nutrición parenteral, abetalipoproteinemia, medicación, síndrome de Reye, hígado graso agudo del

embarazo, Síndrome de HELLP, Errores de nacimiento del metabolismo (De Moura Almeida A, 2008)

Como se ha visto los hallazgos radiológicos son a menudo suficientes para hacer un diagnóstico de EHNA, siempre y cuando se han excluido otras causas de esteatosis hepática. Sin embargo, la biopsia del hígado puede estar indicada si el diagnóstico no es claro o para establecer el grado de lesión hepática. (Masuoka HC, 2013)

Métodos diagnósticos serológicos

A pesar de los enormes progresos en la mejora de la precisión de los marcadores séricos de fibrosis hepática aun estos exámenes no pudiereemplazar un análisis directo del hígado. El marcador de fibrosis ideal es uno que es específico, con base biológica, no invasiva, fácilmente repetible en todos los pacientes y que se correlacione bien con la severidad de la enfermedad.

No existe ninguna prueba de suero que haya emergido como el marcador perfecto de fibrosis ya que una de ellas como el nivel de transaminasas tienen limitaciones:

- Reflejan la tasa de recambio de la matriz, más no la deposición de triglicéridos y por lo tanto tienden a ser más elevadas cuando hay alta actividad inflamatoria. Por el contrario, la deposición de la matriz puede pasar desapercibida si hay inflamación mínima.
- Ninguno de los marcadores son específicos del hígado, por lo que los concurrentes sitios de inflamación pueden contribuir a altos niveles séricos.
- Son afectados por las tasas de depuración, que pueden reducirse debido a la disfunción de las células endoteliales sinusoidales o alteración de la excreción biliar.
- Los niveles séricos son sustitutos más no biomarcadores.

La sensibilidad de las aminotransferasas anormales en la detección de la esteatosis hepática no alcohólica no es elevada ya que aproximadamente un 50% de los individuos con enfermedad por hígado graso no alcohólico pueden tener niveles de aminotransferasas dentro de rangos normales. (Ann., 2013)

Pruebas de laboratorio, tales como los niveles de aminotransferasa y ferritina sérica, a menudo son anormales en enfermedad por esteatosis hepática no alcohólica. Sin embargo, estas anomalías no son suficientes para hacer el diagnóstico. Ya que incluso estos pueden ser normales en pacientes con enfermedad por esteatosis hepática y pueden ser anormales en pacientes con numerosas otras condiciones (Browning, 2004)

Marcadores de progresión

Los pacientes con EHNA tienen elevaciones leves o moderadas de la aspartatoaminotransferasa (AST) y alaninaaminotransferasa (ALT).

La verdadera prevalencia de transaminasas anormales es confusa, muchos pacientes con EHNA se diagnostican porque se encontraron aminotransferasas anormales. Cuando se eleva, la AST y ALT lo hace en dos a cinco veces el límite superior de lo normal, con un cociente AST /ALT inferior a uno (a diferencia de la esteatosis hepática alcohólica, que por lo general tiene una proporción mayor que dos).

De forma tal que por lo general, TGP excede TGO. Aunque la TGO con frecuencia excede TGP cuando ya hay un grado avanzado de cirrosis. ⁽²⁷⁾ El uso del grado de elevación de la aminotransferasa no predice el grado de inflamación hepática o fibrosis y una normal alaninaaminotransferasa no excluye lesión histológica clínicamente.

La fosfatasa alcalina puede ser elevada a 2.5 veces el límite superior de lo normal. La albúmina sérica y los niveles de bilirrubina suelen estar dentro del rango normal, pero pueden ser anormales en pacientes que han desarrollado

cirrosis. Otras anormalidades de laboratorio que pueden observarse en pacientes que han desarrollado cirrosis incluyen un tiempo de protrombina prolongado y citopenias.

Pacientes con EHNA tienen una concentración de ferritina sérica elevada que también se asocia a mayor actividad fibrotica.

Ello se asocia con una puntuación de actividad de hígado graso no alcohólico (y por lo tanto, NASH) que traduce una fibrosis hepática avanzada.

Indicaciones de biopsia

No existe un consenso claro cuando los pacientes requieren una biopsia del hígado, pero las indicaciones habituales son las siguientes:

- Si el diagnóstico no está claro después de obtener pruebas de laboratorio estándar y pruebas por imágenes.
- Si hay evidencia de cirrosis, si el paciente quiere saber si la inflamación o la fibrosis está presente.
- Si el paciente está en mayor riesgo de fibrosis avanzada o cirrosis
- Tiene estigmas periféricos de enfermedad hepática crónica (sugestiva de la cirrosis)
- Tiene esplenomegalia (sugestivo de la cirrosis)
- Tiene citopenias (sugestivo de la cirrosis)
- Tiene una ferritina > 1.5 veces el límite superior de lo normal (sugestiva de NASH y fibrosis avanzada)
- Es > 45 años de edad con factores de riesgo asociados a la obesidad o diabetes (riesgo de fibrosis avanzada)

2.3.3 Tratamientos de la esteatosis hepática no alcohólica

La dieta, ejercicio y pérdida de peso proporcionan beneficios clínicos significativos y debe considerarse de primera línea para el tratamiento del esteatosis hepática. (Del Ben, 2014)

Pocos estudios han evaluado los efectos del tratamiento farmacológico sobre la esteatosis hepática en pacientes con diabetes tipo 2. Los agentes de la clase tiazolidinediona (troglitazona, rosiglitazona, pioglitazona) se cree que son una intervención eficaz para esta enfermedad. Estos agentes han producido mejoras en el nivel de triglicéridos hepático desde 39% a 51% después de 3 meses de terapia y 54% después de 6 meses de terapia (Pappachan J Farrah A. Mahamood Edavalath, Arjun Mukherjee, 2014)

Se plantea en la actualidad como tratamiento farmacológico de la enfermedad por hígado graso, además del uso de tiazolidinedionas, a la vitamina E o el uso de insulina sensibilizadores que reviertan el proceso inflamatorio. (Ibrahim MA, 2013)

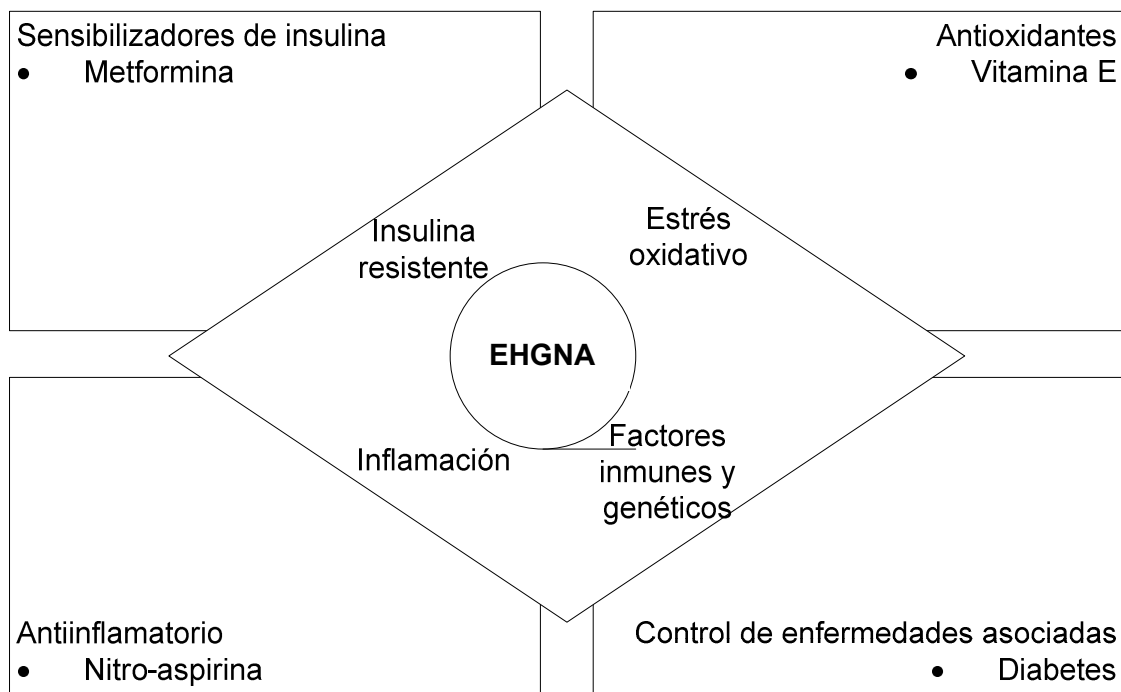


Figura 4. Uso de metformina asociado a insulina

Fuente: Tratamiento enfermedad ppr hígado graso no alcohólico.2014. Digestive Disease, pp 598.

Los trastornos metabólicos comunes a la diabetes mellitus tipo 2 y la enfermedad de hígado graso no alcohólica puede explicar el mayor éxito de los fármacos utilizados para tratar la diabetes como lo demuestran la mayoría de los estudios que se basan en el uso de fármacos que mejoran la resistencia a la insulina(Ildiko Lingvay., Philip Raskin., Lidia S. Szczepaniak, 2007)

El efecto de la metformina en la esteatosis hepática no ha sido sistemáticamente beneficiosa, mientras que la insulina, aunque no ha sido específicamente estudiada en humanos, se piensa que tiene un efecto deletéreo. (Del Ben, 2014). Sin embargo, existen reportes respecto a que la terapia de insulina en combinación con metformina no es perjudicial para el hígado y mejora incluso la esteatosis en un grado comparable al de las tiazolidinedionas.(Tiikkainen M, HakkinenAM, Korshennikova E, Nyman T, Makimattila S, Yki-Jarvinen H., 2004)Una explicación a ello sería que la insulina requerida para el mantenimiento de la normoglicemia a través de una ruta subcutánea evita el primer pasaje hepático de forma tal que más insulina está disponible en sitios de acción periférica y menos insulina pasa a través del hígado para estimular la lipogénesis.

En el contexto de déficit de insulina las vías lipogénicas en los tejidos periféricos se inactivan y la lipogénesis hepática se incrementa en presencia de nivel altos de ácidos grasos libres. Después del inicio de tratamiento con insulina, la hiperglicemia y las demás complicaciones metabólicas mejoran. La insulina inhibe la lipólisis y estimula la lipogénesis en el tejido adiposo y baja los ácidos grasos libres que podría reducir el contenido graso del hígado, también estimula a la VLDL y estimula la síntesis de ácido grasos en el hígado. Así las vías periféricas lipogénicas son activadas nuevamente en presencia de insulina y la grasa depositada transitoriamente en sitios ectópicos (es decir, el hígado) ahora se reorienta hacia su lugar natural de almacenamiento que es el tejido adiposo periférico. De esa forma disminuiría el grado de esteatosis hepática previa.

2.3.4. Uso de vitamina E

Disfunción de células beta y vitamina E

En la DM hay un aumento en la formación de radicales de oxígeno debido a la oxidación de glucosa, la formación de productos finales de glicosilación avanzada y estrés metabólico.

Muchos estudios existen sobre la participación de la oxidación de LDL en la patología de la aterosclerosis. La vitamina E es un antioxidante con la capacidad de reaccionar con lípidos y radicales libre y poner fin a la propagación de los mismos.

A diferencia de la diabetes tipo 1, los diabéticos de tipo 2 a menudo conservan células beta funcionales por lo que el estrés oxidativo es central en la disfunción de células b y este efecto puede ser mitigado por antioxidantes.

Sin embargo, cada antioxidante ejerce efectos basados sobre su mecanismo de acción. En su mayoría se da sobre las membranas celulares y en partículas de lipoproteínas. La vitamina E parece proteger contra el daño de la macromolécula especialmente en la peroxidación lipídica.

Suplementación de vitamina E y esteatosis hepática.

Los antioxidantes debido a su capacidad para prevenir la estrés oxidativo e inflamación, puede tener efectos beneficiosos particularmente en la patogénesis de esteatohepatitis y fibrosis.

La evidencia actualmente disponible apoya la teoría que la vitamina E puede optimizar los niveles de transaminasas en los pacientes con esteatosis hepática o esteatohepatitis.

El término vitamina E forma parte de ocho antioxidantes: cuatro tocoferoles (alfa-, beta-, gamma-, y delta-) y cuatro tocotrienoles (alfa-, beta-, gamma-, y delta-) El alfa-tocoferol es la única forma de vitamina E mantenida activamente en el cuerpo humano; por lo tanto, es la forma de vitamina E que se encuentra en las cantidades más grandes en sangre y tejidos. Asimismo, es la forma de vitamina E que parece tener la mayor importancia nutricional y es también la única forma que cumple con la Ingesta Recomendada de Nutrientes (IRN) para vitamina E. (ver figura 5)

Formas naturales de vitamina E	
Actividad biológica	Abundancia dietética
Alfa-tocoferol	alpha-tocotrienol (aceite de maíz aceite de soja, Margarina, aderezos)
beta-tocoferol	Alfa-tocoferol (aceite de girasol aceite de cártamo germen de trigo)
alpha-tocotrienol	delta-tocoferol (aceite de soja)
gamma-tocoferol	tocotrienol (aceite de palma)
beta-tocotrienol	
delta-tocoferol	
gamma-tocotrienol	
delta-tocotrienol	

Clasificado (de arriba a abajo) en orden de actividad biológica decreciente (columna izquierda) y disminución del apetito dietético (columna derecha).
Biológico actividad desconocida

Figura 5. Forma activa de vitamina E.

Fuente: Arun J. Sanyal. (2010). Estudio sobre uso de vitamina E y pioglitazona vs placebo en esteatohepatitis no alcohólica. N Engl J Med.

Además, los suplementos de vitamina E como tratamiento adyuvante de NASH reducen la esteatosis hepática. Sin embargo, son más bien pequeños ensayos, y la magnitud del efecto de la suplementación de vitamina en la grasa del hígado aún está por aclararse.

En un estudio recientemente publicado en pacientes diabéticos se evaluó aleatoriamente 50 pacientes con una dieta de 1400 kcal/día con sobrepeso y que contaban con biopsia de EHNA a los cuales se les suministro una dieta con más 800 UI de vitamina E al día durante 36 semanas y ellos encontraron una disminución de peso de 9% y se encontró una mejora significativa en la sensibilidad a insulina.(JI HF , Sun Y, Shen L., 2014)

La evidencia además sugiere que la HbA1c puede disminuir con la suplementación de vitamina E en pacientes con control glucémico inadecuado o niveles séricos bajos de vitamina E. Esto demuestra la importancia de la focalización de la terapia.

Las concentraciones plasmáticas de ALT declinaron a lo largo del período de estudio. En ese estudio se concluye que la vitamina E mejoraría el estrés oxidativo y la función hepatocelular. Existe otro reporte publicado por Hoofnagle y col en que se encuentra una reducción en los niveles de transaminasas hasta rango de normalidad y mejora de la actividad a nivel histológico. (Hoofnagle, 2013)

En comparación con placebo, tanto la vitamina E y pioglitazona mejoró los puntajes de esteatosis, inflamación y ALT séricas en forma similar, pero la fibrosis no mejoró significativamente en ninguno de los grupos. (Eric, 2011)

Por ejemplo, en un estudio publicado se encuentra que los peróxidos disminuyeron en un 27% a los 3 meses y en un 29% a los 6 meses en el grupo que recibió la vitamina E y se correlacionaron positivamente con las concentraciones de vitamina E a los seis meses(Pappachan J Farrah A. Mahamood Edavalath, Arjun Mukherjee, 2014).

La preocupación mayor respecto al uso de vitamina E es el aumento de todas las causas de muerte con altas dosis lo cual se mostró en algunos metanálisis pero otros estudios no han encontrado tal asociación.(Milic, 2015)

En la actualidad existe evidencia sólida que recomienda el uso de vitamina E (tocoferol) en una dosis de 800 UI/día en pacientes con NASH activa (índice NAS de 4) sin diabetes.

La vitamina E en la dosis administrada 400 UI no se ha visto conlleva riesgos mayores como los que se han observado cuando se administra a dosis elevadas o mayores de 800 UI en algunos ensayos clínicos tales como mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos o mayor riesgo de cáncer de próstata en usuarios mayores a dos años.

Debido a las limitaciones de las pruebas disponibles, la seguridad y beneficios a largo plazo de tales suplementos quedan por determinarse antes de que su beneficio clínico pueda establecerse inequívocamente. Por ello, se debe tener precaución al usar esta suplementación en dosis superiores a 400 UI/dl.

Ingesta Recomendada de Nutrientes (IRN)

Según la Academia Nacional de Ciencias de Alimentos de los Estados Unidos y el Consejo de nutrición se recomienda 15 mg de unidades alfa-tocoferol dietarios por día para adolescentes y adultos hombres y mujeres. Esto es el equivalente de 22 unidades internacionales (UI) de vitamina E de "origen natural" (RRR-alfa-tocoferol) o 33 IUs de la forma sintética (all-rac-alfa-tocoferol)

Cuadro 2. Ingesta Recomendada de Nutrientes (IRN) para Alfa-Tocoferol

Ingesta Recomendada de Nutrientes (IRN) para Alfa-Tocoferol

Etapa de la Vida	Edad	Hombres	Mujeres
		mg/día (UI/día)	mg/día (UI/día)
Adultos	19 años y más	15 mg (22.5 UI)	15 mg (22.5 UI)

Fuente: Los "dietary reference intakes" (DRI) son los valores más recientes de recomendaciones dietéticas establecidas por el Food and Nutrition Board del Institute of Medicine, 1997-2001.

La ingesta promedio de alfa-tocoferol proveniente de los alimentos para individuos mayores de 2 años es de 6.9 mg/día en los EE.UU. Posiblemente en nuestro medio es una situación similar. Este nivel está muy por debajo de la IRN de 15 mg/día de *RRR*-alfa-tocoferol. Todo el alfa-tocoferol en los alimentos está en la forma del isómero *RRR*-alfa-tocoferol aunque la forma más común de vitamina E en la dieta es el gamma-tocoferol y los niveles sanguíneos de gamma-tocoferol son generalmente 10 veces más bajos que los de alfa-tocoferol

Muchos científicos consideran que es difícil para un individuo consumir más de 15 mg/día de alfa-tocoferol solamente desde los alimentos sin incrementar la ingesta de grasas por sobre los niveles recomendados. La suplementación a dosis segura se encuentra entre 400 a 800 UI/ día sin generar toxicidad.

Los suplementos de vitamina E generalmente contienen de 100 UI a 1,000 UI de alfa-tocoferol. Los suplementos hechos completamente de fuentes naturales contienen solo *RRR*-alfa-tocoferol (*d*-alfa-tocoferol). En cambio, el alfa-tocoferol sintético que usualmente se etiqueta como *all-rac*-alfa-tocoferol o *dl*-alfa-tocoferol se compone de ocho isómeros del alfa-tocoferol que están presentes en la mezcla. Debido a que la mitad de los isómeros del alfa-tocoferol presentes

en dl-alfa-tocoferol no son utilizables por el cuerpo, el alfa-tocoferol sintético es menos biodisponible y sólo la mitad de potente.

La combinación del alfa - tocoferol con otros tocoferoles o tocotrienoles también podrían representar una estrategia eficaz para mejorar la eficacia de una sola forma de a - tocoferol en el tratamiento de la enfermedad por esteatosis hepática, esteatohepatitis no alcohólica y cirrosis hepática(Arun J. Sanyal, 2010)

Para calcular la cantidad de mg de alfa-tocoferol biodisponible presente en un suplemento, se utiliza las siguientes fórmulas:

- RRR-alfa-tocoferol (natural o d-alfa-tocoferol):
 $UI \times 0.67 = \text{mg RRR-alfa-tocoferol}$. Ejemplo: 100 UI = 67 mg/li>
- all-rac-alfa-tocoferol (sintético o dl-alfa-tocoferol):
 $UI \times 0.45 = \text{mg RRR-alfa-tocoferol}$. Ejemplo: 100 UI = 45 mg,

Los estudios futuros también deben determinar cuántos pacientes con NASH deben continuar la terapia de vitamina E y cómo las diferentes formulaciones de vitamina E y fuentes pueden alterar la eficacia. (Hannah WN Jr, 2016)

2.4. DEFINICIÓN DE TÉRMINOS BÁSICOS

Enfermedad por hígado graso no alcohólica: conjunto de afecciones que van desde la esteatosis simple hasta la cirrosis pasando por la esteatohepatitis y la fibrosis. (Up to date 2015)

Esteatosis hepática: Se define como la acumulación de grasa en más del 5% de hepatocitos.(Day, 2014)

Esteatohepatitis No Alcohólica (EHNA): Evidencia bioquímica de daño hepatocelular (elevación de los niveles de aminotransferasas), hallazgos histológicos del tipo de la hepatitis (esteatosis, célula inflamatoria lobulillar infiltración de Mallory hialino y fibrosis) y ningún otro causa de daño

hepático.(Pappachan J Farrah A. Mahamood Edavalath, Arjun Mukherjee, 2014)

Ingesta Recomendada de Nutrientes (IRN) para Alfa-Tocoferol adultos:

15 mg (22.5 UI)

Efectividad del uso de vitamina E:

Disminución de 30% respecto a valores basales y/o disminución de severidad ecográfica de la esteatosis hepática.(Arun J. Sanyal, 2010)

Efectividad:

Obtención de resultados obtenidos con un medicamento en condiciones reales de uso en la práctica médica habitual sin incluir la evaluación de recursos.

CAPITULO 3: METODOLOGÍA

3.1. Tipo y nivel de la Investigación

Es una investigación de tipo analítica, cuasi-experimental. Según este tipo de investigación la asignación de los sujetos u objetos de investigación no es aleatoria aunque el factor de exposición es manipulado por el investigador (Cook y Campbell, 1979).

3.2. Diseño de la Investigación

Es prospectivo y longitudinal, en este diseño se recogieron los datos en diferentes momentos temporales, con un momento Pre test (basal) y Post test (6 meses después), con presencia de grupo control y grupo experimental, en pacientes diabéticos recién diagnosticados con esteatosis hepática de tipo no alcohólico en los cuales se evaluó la efectividad de la intervención terapéutica con vitamina E .

Se representa mediante el siguiente esquema:

	Pre Test		Post Test
Grupo Experimental	O ₁	X	O ₂
	<hr/>		
Grupo Control	O ₃		O ₄

Donde:

O₁ = Basal del grupo experimental.

O₂ = Final del grupo experimental.

O₃ = Basal del grupo de control.

O₄ = Final del grupo de control

X: Intervención terapéutica con vitamina E.

3.3 Unidad De Análisis

Paciente atendido en el servicio de endocrinología del Hospital Nacional Dos Mayo con esteatosis hepática no alcohólica y diabetes mellitus menor a 2 años.

3.4 Población

Constituida por los pacientes diabéticos de diagnóstico reciente atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo, entre agosto de 2016 y enero de 2017 con criterios de esteatosis hepática no alcohólica atendidos en consultorio externo de Endocrinología.

3.5 Tamaño De La Muestra

La muestra total estuvo constituida por 142 pacientes con diabetes mellitus tipo II, de reciente diagnóstico (menor a dos años) y esteatosis hepática no alcohólica de consultorio externo del Hospital Dos de Mayo, que cumplieron los criterios de inclusión y aceptaron participar del estudio atendidos entre agosto de 2016 y enero de 2017.

El diseño muestral corresponde a una muestra en estudios clínicos representado de la siguiente manera:

$$n = \frac{2(Z_{\alpha} + Z_{\beta})^2 S^2}{d^2}$$

Donde:

n = sujetos necesarios en cada una de las muestras

$Z_{\alpha} = 1.960$ (Alfa=0.025) $Z_{\beta} = 1.645$ (Beta=0.05)

$S^2 = 1048.485$ d = 19.65 (30% nivel de transaminasa glutámico pirúvica)

Calculando tenemos:

$$n = \frac{2(1.96+1.645)^2 * 10.48.485}{19.65}$$

$$n \cong 71$$

Finalmente, tenemos que cada muestra está compuesta de 71 pacientes para el grupo de control y el grupo experimental respectivamente.

3.6 Selección de la muestra

Se trabajó con 142 pacientes de consultorio externo del Hospital Dos De Mayo que aceptaron formar parte del estudio y la selección no fue aleatoria sino por conveniencia.

3.6.1 Criterios de inclusión

- Pacientes con diagnóstico reciente de diabetes mellitus definido por ser menor o igual a dos años.
- Pacientes con diagnóstico de esteatosis hepática no alcohólica
- Pacientes con edad comprendida entre 18 a 65 años

Se decidió excluir a pacientes mayores de 65 años dados la alta variabilidad en los niveles de transaminasas en este grupo etario y tomando en cuenta que la mayor parte de estudios que evaluaron la efectividad de la vitamina E se han realizado en población menor a 65 años

3.6.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con enfermedad renal crónica estadio IV- V.
- Pacientes con cirrosis hepática de etiología alcohólica, viral, autoinmune o secundaria a enfermedad hepática conocida diferente de esteatohepatitis no alcohólica.
- Pacientes con diagnóstico de hepatitis C o B, hepatitis autoinmune o cirrosis biliar primaria.
- Pacientes bajo régimen de tratamiento de insulinoterapia intensiva

3.3. Técnicas e instrumentos de recolección de datos

Con motivo del presente trabajo se evaluó a pacientes con Diabetes Mellitus tipo II de reciente diagnóstico y se les realizó pruebas de función hepática y se determinó la formación de dos grupos, uno experimental y el otro de control.

- Grupo de investigación: Recibe vitamina E a dosis de 400 UI adicional al manejo convencional por al menos 6 meses. Corresponde a 71 pacientes que aceptaron participar
- Grupo control: Recibe el manejo convencional pero no recibió vitamina E. Corresponde a 71 pacientes.

Los pacientes fueron sometidos a una ecografía y a la medición de las concentraciones de TGP o TGO al inicio del estudio.

3.3.1. Instrumento de recolección de datos

Como instrumento de recolección de datos se consideró una ficha (anexo 8.1) para tal fin el cual fue validado por jueces de expertos y sometido a un análisis de confiabilidad.

A. Validez del instrumento

Para la validación de expertos, participaron 3 jueces como se aprecia en el Cuadro 3, los puntajes por cada juez, donde el promedio final de todo el instrumento es 90%, esto quiere decir, que la validez del contenido del instrumento es aceptable.

Cuadro 3
Análisis de validez de contenido para el íntegro del instrumento

Análisis de validez de contenido para el íntegro del instrumento							
ITEMS	N	J1	J2	J3	S	V	
1 ¿El instrumento mide los indicadores que se pretenden medir?	3	80	80	100	260	86.67	
2 ¿Los reactivos son suficientes para la medición de todos los indicadores?	3	80	80	100	260	86.67	
3 ¿Las instrucciones del instrumento le parecen apropiadas?	3	80	80	100	260	86.67	
4 ¿Los reactivos son comprensibles y están bien redactados?	3	100	80	100	280	93.33	
5 ¿El ordenamiento de los reactivos es adecuado?	3	100	80	100	280	93.33	
6 ¿La presentación formal (tipo y tamaño de letra, etc.) del instrumento es apropiada?	3	100	80	100	280	93.33	
7 ¿Los objetivos y variables están formulados de forma que puedan ser medibles y comprobados?	3	100	80	100	280	93.33	
8 ¿La estructura ofrece un orden lógico y coherente?	3	80	80	100	260	86.67	
9 ¿Se observa precisión y concisión en la formulación del instrumento?	3	80	80	100	260	86.67	
10 ¿La hoja de respuestas está bien presentada?	3	100	80	100	280	93.33	
PROMEDIO						90	

B. Confiabilidad del instrumento

Cuadro 4
Estadísticos de fiabilidad

Alfa de Cronbach	N de elementos
0.670	27

Fuente.Cronbach, Lee J. (1951). «Coefficient alpha and the internal structure of tests».Psychometrika 16 (3): 297-334.

En el cuadros 4, se observa el resultado del análisis de confiabilidad del instrumento de investigación, en base al coeficiente de consistencia interna Alfa de Cronbach, observándose un valor ($\alpha=0.67>0.50$), lo que indica un nivel de confiabilidad aceptable para realizar una medición objetiva en la presente investigación.

3.3.2. Técnica de recolección de datos

La técnica de recolección de datos consistió en la observación experimental de los sujetos en 4 etapas.

Primera etapa: selección de pacientes.

De acuerdo a a tamaño de muestra calculada se selecciono pacientes atendidos en consultorio externo de Endocrinología del HNMD de acuerdo a si acceden a participar en el estudio y si cumplían con los criterios de inclusión y exclusión además de contar con la aprobación de participar mediante consentimiento informado (ver anexo 8.2) entre agosto de 2016 y enero de 2017.

Se hizo el diagnostico de esteatosis hepática no alcohólica que para fines del estudio se definió de acuerdo a la presencia de esteatosis según ecografía clasificada esta última en leve moderado o severa asociado o no a una elevación de nivel de transaminasas con ratio de TGO/TGP <1 sin evidencia de hepatopatías virales, autoinmunes ni consumo de alcohol o de fármacos hepatotoxicos en forma crónica.

Se consideró dentro de los tratamientos para la DM-2 a los antidiabéticos orales del petitorio de la guía de práctica clínica del hospital dos de mayo que incluyen principalmente el uso de metformina y glibenclamida. Se excluyeron para fines del presente estudio a pacientes que recibían insulino terapia.

Segunda etapa: momento pre- test

En su primera consulta en endocrinología se incluyó analítica: perfil hepático y ecografía abdominal. Los datos de los pacientes obtenidos se añadieron a una ficha de recolección de datos como instrumento validado previamente (anexo 8.1). Por no ser parte del objetivo del presente estudio no se considero realizar una encuesta previa sobre hábitos de consumo de alimentos que incluyan vitamina E.

Tercera etapa: asignación de tratamiento y seguimiento

Previamente al inicio del estudio se contaba con el consentimiento informado de los participantes. Se garantizó la confidencialidad del estudio mediante la recepción por cada paciente de un documento oficial con la información que recabó el estudio y como se pretende utilizar dicha información. Todos los participantes tuvieron la oportunidad de valorar ésta información y preguntar lo que no quedo claro antes de firmar el documento para iniciar el estudio.

Asimismo, mediante código de identificación se registraron a los pacientes y los datos fueron guardados en área segura sin acceso a personas ajenas al estudio.

Finalmente se explicó a los participantes que si sentían que su confidencialidad fue violada podían reportarlo al Comité de Ética en Investigación del Hospital Dos De Mayo.

La asignación al tratamiento fue por conveniencia: a un grupo se le administró un suplemento dietético en base a vitamina E combinado mixto de alfa tocoferol con tocotrienoles a dosis de 400 UI y al otro grupo no. Asimismo la terapia con vitamina E se mantuvo por 6 meses.

Se hizo controles mensuales habituales respecto al control metabólico por diabetes mellitus a los dos grupos de pacientes en los cuales se evaluó la presencia de alguna intercorrelencia durante el tratamiento, así como la adherencia al mismo.

Cuarta etapa: Post test

Al sexto mes se hizo un control ecográfico y bioquímico a ambos grupos de pacientes luego de concluir el tratamiento de la esteatosis hepática.

3.4. Análisis e interpretación de datos

En la presente investigación se procedió a registrar la información haciendo uso del software Microsoft Excel, posteriormente se procedió a codificar y generar una base de datos haciendo uso del paquete estadístico SPSS vs. 23, a fin de consolidar la información recogida de la ejecución del instrumento de investigación. El análisis estadístico fue realizado preliminarmente mediante un análisis descriptivo univariado basada en la obtención de frecuencias, porcentajes, medidas de tendencia central (promedio) y medidas de dispersión (varianza y desviación estándar), así como gráficos de barras y figuras.

Dentro de la estrategia para el contraste de la hipótesis planteada en la investigación, se realizó un análisis a nivel inferencial, se consideró que el tratamiento con vitamina E fue efectivo si reducía en al menos 30% los niveles de transaminasas glutámico pirúvica y/o consigue la disminución de la severidad ecográfica de la esteatosis hepática luego de 6 meses de tratamiento, para comparar las concentraciones de TGP se empleó la prueba de Wilcoxon para muestras pareadas, de igual forma para comparar los cambios en el patrón ecográfico al 95% de confianza.

3.5 Aspectos éticos

El desarrollo del presente estudio contó con la aprobación del comité de ética, el área de docencia y apoyo en la investigación del hospital nacional dos de mayo además del compromiso del autor como personal de la institución. (Ver anexo 8.3)

Todos los pacientes que formaron parte del estudio accedieron voluntariamente a participar y fueron orientados respecto a la naturaleza del mismo para lo cual contaron con un consentimiento informado por escrito (ver anexo 8.2)

Riesgos por participar

En este documento se detalla los eventuales riesgos asociados desde la toma de muestras venosas hasta los asociados con el suplemento vitamínico. La dosis administrada fue de 400 UI y no fue mayor a un periodo de 6 meses. Además de esos efectos adversos reportados se le indico al paciente de otras reacciones descritas con baja frecuencia tales como: fatiga o cefalea, rash, hipercolesterolemia y disminución de la tiroxina, diarrea, nauseas; debilidad y aumento del nivel de creatinina.

De haberse presentado cualquiera de estas reacciones adversas poco frecuentes se pidió al participante hacer comunicación inmediata ; no se presentó ninguna de ellas al finalizar el presente estudio.

Asimismo, el presente estudio de investigación fue evaluado y aprobado por el comité de ética del Hospital Nacional Dos De Mayo. Además, cuenta con la aprobación de la oficina de Capacitación, Docencia e Investigación del Hospital Nacional Dos De Mayo, y ha sido inscrito para su realización como tal en la unidad de post grado de la Facultad de Medicina de la UNMSM.(Ver anexo 8.2)

CAPÍTULO 4: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1 Pruebas de hipótesis

A continuación se presentan los resultados del análisis inferencial a nivel descriptivo con el objeto de determinar la efectividad de la vitamina E sobre los niveles de transaminasa y severidad ecográfica en el tratamiento de la esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo mediante el análisis de rangos de valores de TGP así como la prueba de U Mann Whitney y la prueba de Wilcoxon.

Estadística inferencial

Hipótesis específica 1:

H₀: No existe efectividad en el uso de la vitamina E en la reducción de las transaminasas en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos de diagnóstico reciente.

H₁: Existe efectividad en el uso de la vitamina E en la reducción de las transaminasas en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos de diagnóstico reciente.

Nivel de significancia: Alfa = 5%

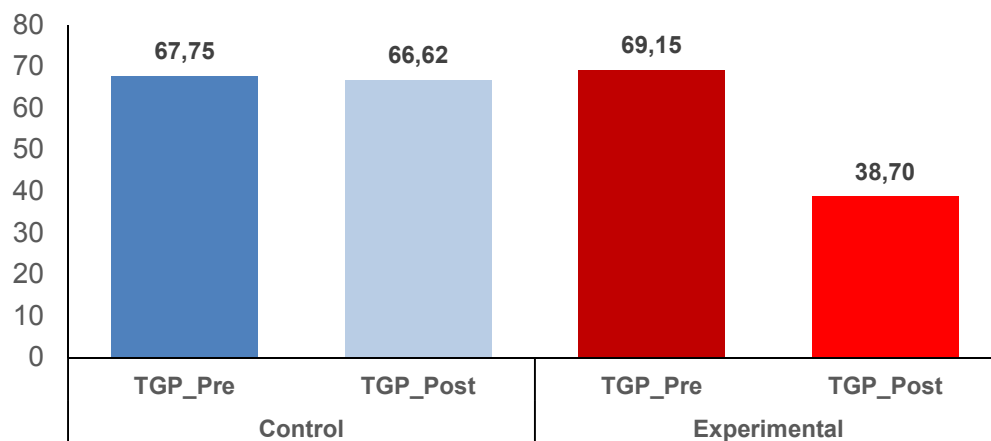


Figura 6. Rangos de TGP según estado basal y final en el grupo experimental y control.

Se observa que la transaminasas del grupo control al inicio del estudio tuvo un valor promedio de 67.75 comparado con 69.15 del grupo experimental, asimismo a los 6 meses las transaminasas tuvieron un valor promedio de 66.62 comparado con un 38.70 del grupo experimental, observándose una reducción de la transaminasas probablemente debido al uso de la vitamina E en los pacientes.

Cuadro 5 **Prueba de Wilcoxon**

	Grupo control TGP Inicial - Final	Grupo experimental TGP Inicial - Final
Z	- 1,336	- 7,287
Sig. asintótica (bilateral)	0,182	0,000

Nota: *p-valor < 0,05 "Significativo".

Al realizar la prueba de Wilcoxon para determinar diferencia de medias del TGP dentro del grupo experimental se encuentra una distribución $Z=-7.287$ con un p-valor < 0,05 que valor evidencia que existe efectividad en el uso de la vitamina E en la reducción de las transaminasas en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos de diagnóstico reciente, al 95% de confianza dentro del grupo experimental.

Prueba de U de Mann-Whitney

A continuación se evaluó las diferencias en los efectos del uso de la vitamina E mediante la Prueba de U de Mann-Whitney para muestras independientes

Cuadro 6. Prueba de U de Mann-Whitney

Diferencia de medias del TGP.

	TGP_Post G.E. vs G.C.
U de Mann-Whitney	720,500
Z	-7,347
Sig. asintótica (bilateral)	,000

Nota: *p-valor < 0,05 "Significativo".

Criterio de decisión:

La prueba de rangos de U Mann Whitney se distribuye mediante $Z=-7.347$ con un valor $p=0.00$ al comparar el grupo experimental y el grupo control, al 95% de confianza por lo que este valor evidencia que existe efectividad en el uso de la vitamina E en la reducción de las transaminasas al comparar las diferencias en la variación del nivel de transaminasas entre el grupo experimental y el grupo control en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos de diagnóstico reciente, al 95% de confianza.

Hipótesis específica 2:

H₀: Los resultados de la ecografía en la evaluación inicial y final del grupo experimental es el mismo.

H₁: Los resultados de la ecografía en la evaluación inicial y final del grupo experimental muestran mejoría.

Nivel de significancia: Alfa = 5%

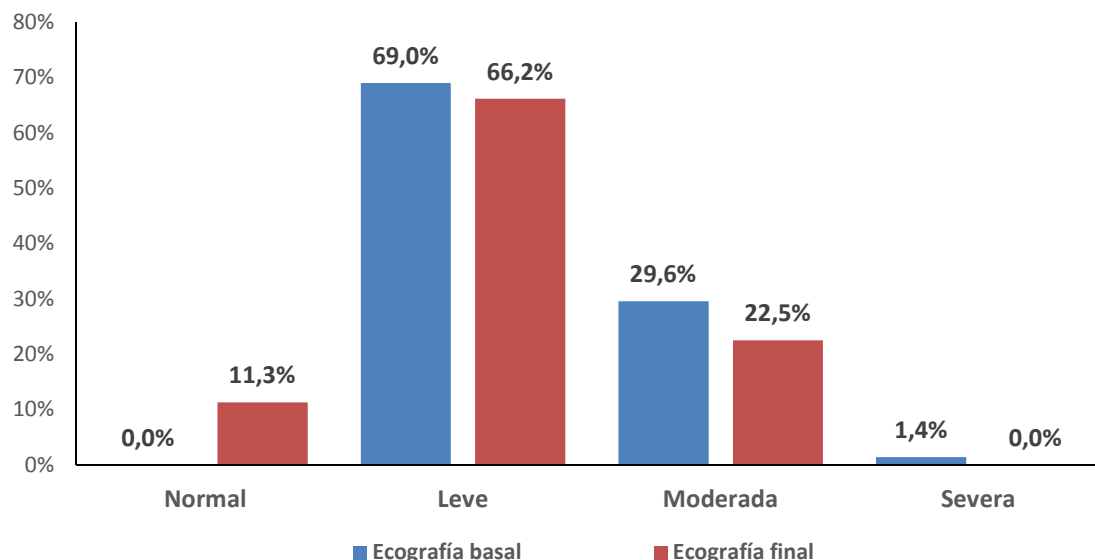


Figura7. Comparación ecográfica basal y final en grupo experimental.

Dependiendo del número de hepatocitos con grasa, este depósito puede ser leve (<33%), moderado (33-66%) o severo (>66%)(De Moura Almeida A, 2008) dentro de la valoración ecográfica,

Se observa los resultados de valoración ecográfica dentro del grupo de pacientes que uso vitamina E que al finalizar el estudio el 11.3% de los pacientes presentó un nivel normal con un 0% en el estado basal, el 66.2% presentó un nivel leve en el estado final comparado con un 68.3% del estado basal, el 22.5% un nivel moderado en el estado final comparado con un 29.6% en el estado basal.

Asimismo, se muestra que el 0% de los pacientes presentaron una ecografía en un nivel severo en el estado final comparado con un 1.4% en el estado basal.

Cuadro 7***Estadísticos de prueba del resultado de la ecografía***

Grupo		Ecografía final– Ecografía basal
Control	Z	0,000
	Sig. asintótica (bilateral)	1,000
Experimental	Z	-4,727
	Sig. asintótica (bilateral)	0,000

Nota: Prueba de rangos con signo de Wilcoxon.

*p <0.05, **p <0.01, dos colas

Criterio de decisión:

Dado que p-valor = 0.000 < 0.05,

Conclusión preliminar:

Se observa que los resultados de las ecografías en la evaluación inicial y final en el grupo experimental presentan diferencias con una distribución $Z = -4.727$ y $p < 0.05$ al 95% de confianza, asimismo, en el grupo control no se encontraron resultados significativos. Se realizó la prueba de Wilcoxon para muestras independientes tomando como variable independiente la severidad ecográfica y la variación mediante el valor z como variable dependiente.

Entonces existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula en el grupo experimental, por lo que se considera que los resultados de la ecografía en la evaluación inicial y final del grupo experimental presentan diferencias significativas con una menor severidad ecográfica asociada al uso de la vitamina E.

Análisis de variables confusoras

Se determinó mediante un análisis de variables confusoras a través de un modelo de regresión para determinar si variables tales como edad, IMC, variación del peso, creatinina, urea, albumina, nivel de hba1c y colesterol influyen en forma significativa en los niveles de transaminasas.

Para explicar la influencia de las variables independientes en la TGP, se utilizó el modelo de regresión lineal, al 95% de confianza, el cual requiere del cumplimiento del supuesto de análisis de varianza y la prueba t-student.

Modelo de regresión lineal

$$\text{Modelo teórico: } Y = B_0 + B_1 X + \dots B_7 X + e$$

Análisis de varianza

Hipótesis estadística:

$$H_0: B_0 = B_1 = B_2 = B_3 = B_4 = B_5 = B_6 = B_7 = 0$$

H1: al menos uno de los parámetros es diferente a cero.

Nivel de significancia: $\alpha = 5\%$

Estadística de prueba:

Si $F_c > F_{\text{tabla}}$ se rechaza H_0

En este caso si el **P-valor** < **0.05** es significativo al 95% de confianza, se rechaza la H_0 .

Dado que el p-valor = 0.60 es mayor que 0.05, no existe evidencia estadística para rechazar la hipótesis nula.

Por lo tanto, los parámetros del modelo son iguales a cero, siendo el modelo no significativo y se considera que ninguna de las variables incluidas en el modelo influye en el valor de TGP (Cuadro 10)

Cuadro 8
Análisis de varianza

Modelo	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	2546,581	8	318,323	1,827	0,089
Residual	10804,208	62	174,261		
Total	13350,789	70			

*P-valor <0.05 "Significativo"

El modelo además fue contrastado mediante la prueba t-student.

Bajo este análisis si el valor p es menor a 0.05 es significativo al 95% de confianza rechazamos la hipótesis nula.

PRUEBA T STUDENT

Hipótesis estadística:

Ho: $B_0=0$ Ho: $B_1=0$ Ho: $B_2=0$ Ho: $B_3=0$

H1: $B_0 \neq 0$ H1: $B_1 \neq 0$ H1: $B_2 \neq 0$ H1: $B_3 \neq 0$...

Nivel de significancia: $\alpha = 5\%$

Estadística de prueba: Si $T_c > T_{\text{tabla}}$ se rechaza Ho

Cuadro 9

Prueba T-student

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes estandarizados		Sig.
	B	Error estándar	Beta	t	
(Constante)	-83,547	39,950		-2,091	,041
Edad	,245	,218	,138	1,121	,266
IMC	-,288	,374	-,118	-,772	,443
Variación del peso	,354	,176	,316	2,013	,048
Creatinina	23,464	22,384	,128	1,048	,299
Hba1c	4,024	2,607	,191	1,543	,128
Colesterol	,034	,045	,096	,766	,447
Albumina	8,502	4,704	,223	1,808	,076
Urea	,151	,241	,076	,627	,533

Variable dependiente: TGP

*P-valor <0.05 "Significativo"

Asimismo, se evaluó el coeficiente de determinación para medir la proporción de variabilidad respecto a la variable de nivel de transaminasas en relación al modelo establecido. Se obtuvo un nivel de coeficiente de determinación de 0.191 (19.1%), es decir que este modelo de variables confusoras solo explica la variación de la variable dependiente, nivel de transaminasas en 19.1%. Generalmente al estar por debajo de 60% se puede concluir que no hay una mayor influencia en la variable dependiente al 95% de nivel de confianza. (Cuadro 12)

Cuadro 10

Coeficiente de determinación: R^2

R	R^2
0.437	0.191

Por tanto se observa que el nivel de TGP no es explicado significativamente por las variables independientes (confusoras incluidas en el modelo) al 95% de confianza.

4.2 Presentación de resultados

A continuación se presentan los resultados del análisis estadístico a nivel descriptivo con el objeto de determinar la efectividad de la vitamina E sobre los niveles de transaminasa y severidad ecográfica en el tratamiento de la esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente atendidos en el Hospital Nacional Dos de Mayo.

Edad según grupo

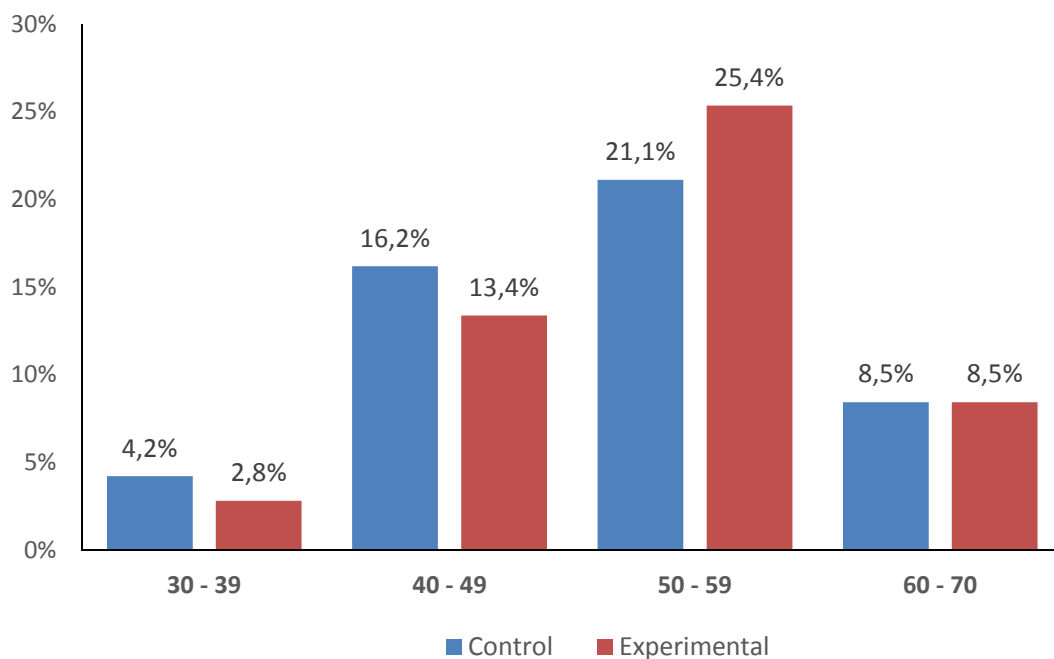


Figura 8. Distribución de la edad según grupo.

Se observa que en los diferentes grupos de edad existen una proporcionalidad con respecto al grupo control y experimental respecto a la edad, donde el 25.4% tienen entre 50 a 59 años en el grupo experimental y el 21.1% en el grupo control.

Índice de masa corporal

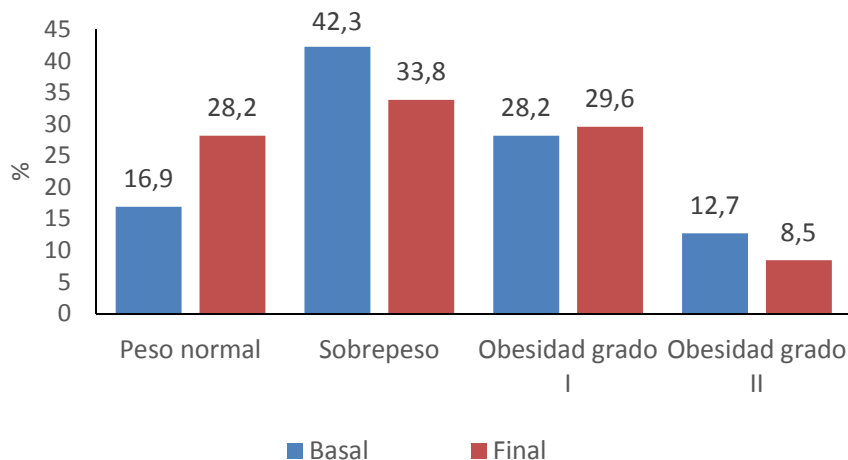


Figura 9. IMC en el grupo control

Se observa que en el grupo control que aumento el nivel de IMC a estado de normal en 11.3%, el estado de sobrepeso bajo en 8.5% al final, la obesidad grado I se incrementó en 1.4% y la obesidad grado II disminuyo en 4.2%.

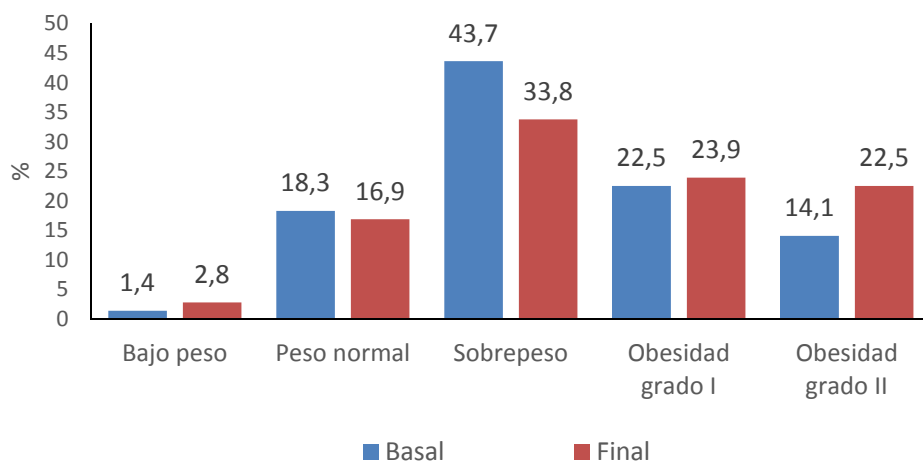


Figura 10. IMC en el grupo experimental

Se observa que en el grupo experimental el bajo peso se duplicó, el peso normal disminuyó en 1.4%, el estado de sobrepeso bajo en 9.9% al final, con respecto a la obesidad grado I se incrementó en 1.4% y en relación a la obesidad grado II se incrementó en 8.5%.

Dosis de metformina

Se observa en la distribución de la metformina de los pacientes, en el grupo control se obtuvo un valor promedio de 2202.8 con una desviación estándar de 467.3, asimismo, en el grupo experimental, se obtuvo un promedio de 2154.2 con una desviación estándar de 449.9. (Tabla17 y figura 11)

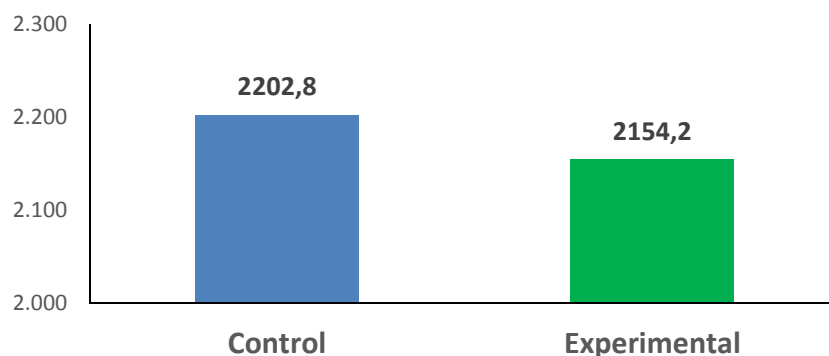


Figura 11. *Distribución de la metformina de los pacientes.*

Perímetro abdominal

Se observa en la distribución del perímetro abdominal de los pacientes, en el grupo control se obtuvo un valor promedio de 91.54 con una desviación estándar de 5.91, asimismo, en el grupo experimental, se obtuvo un promedio de 88.46 con una desviación estándar de 6.54.

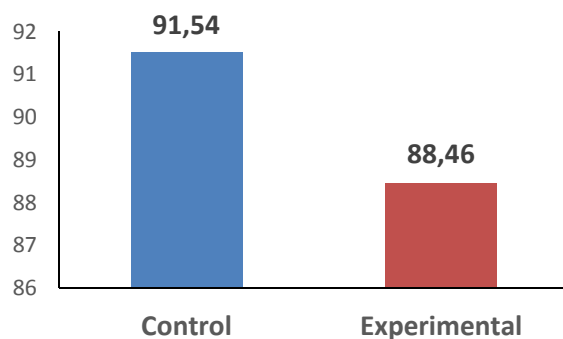


Figura 12. *Distribución del perímetro abdominal de los pacientes.*

Nivel de hemoglobina glicosilada

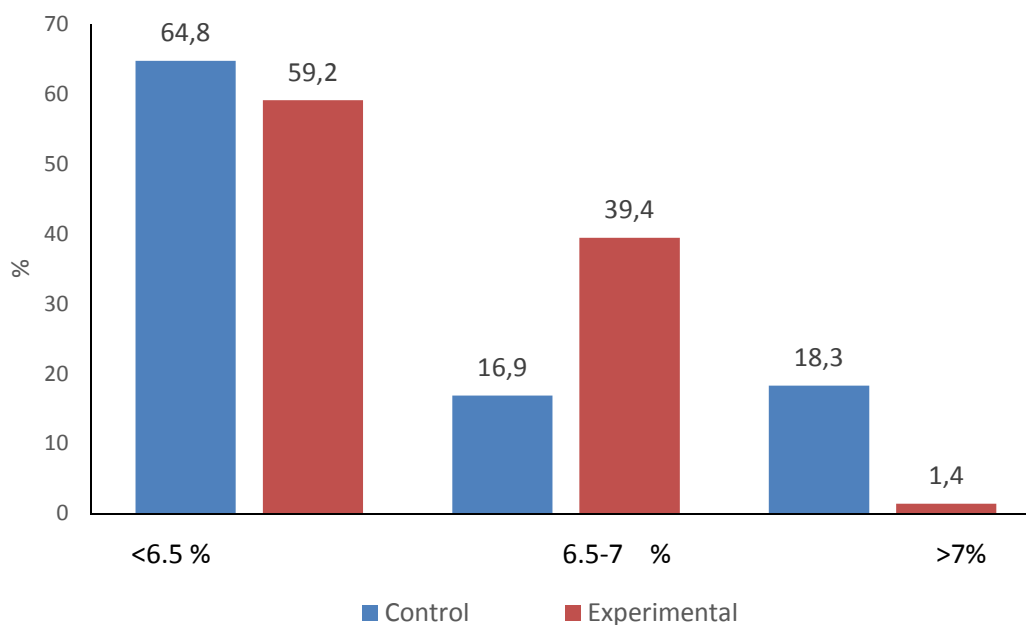


Figura 13. *Distribución de la Hemoglobina glicosilada de los pacientes.*

Dentro de la análisis descriptivo se tomo en cuenta valorar el grado de control glicémico del grupo control y experimental mediante la hemoglobina glicosilada, se observa que en la evaluación basal de la hemoglobina glicosilada, el 64.8% del grupo control presentó un excelente control comparado con un 59.2% del experimental, por otro lado, se encontró un 39.4% en un buen control del grupo experimental comparado con un 16.9% del grupo control. Finalmente, se observa que el 1.4% presentó un mal control en el grupo experimental comparado con un 18.3% del grupo control.

4.3. Análisis, interpretación y discusión de resultados

En este estudio se tomó como parámetro de referencia la medición de la variación en los niveles de transaminasas y en los patrones ecográficos mediante la suplementación con vitamina E en dosis de 400 UI diarios tras 6 meses que duro el estudio las cuales fueron efectivas en lograr dicho objetivo general.

Respecto al primer objetivo específico en relación al uso de la vitamina E y la variación en los niveles de transaminasas se consideró efectivo la respuesta al tratamiento por haberse encontrado diferencias significativas mediante las pruebas estadísticas respectivas que encontraban una disminución en un rango de 25 U/L lo cual era mayor al 30% del valor basal promedio que era el criterio para considerar efectivo el tratamiento en base a estudios previos realizados por Sanyal y co.(Sanyal, A.J., Mofrad, P.S., Contos, M.J., Sargeant, C.,Luketic, V.A., Sterling, R.K, 2004)

La respuesta bioquímica respecto a la dosis y tiempo de seguimiento a la suplementación se condice con estudios previos en los cuales se ha visto mejoría en parámetros hepáticos y hallazgos histológicos en un lapso de tiempo de entre 4 a 96 semanas y a dosis entre 100-1200 IU/d con similar eficacia (Hong-Fang Ji Ph.D. *, 2014)

Respecto al segundo objetivo específico que estaba dado por la efectividad respecto a la variación en parámetros ecográficos se encontró que fue efectiva la suplementación con vitamina E.

Lo que si se ha reportado es que cuando se utiliza con los factores de riesgo clínicos apropiados este medio es útil para diagnosticar y valorar el grado de esteatosis lo cual, si sería útil para valorar, por ende, los estadios iniciales de la enfermedad por hígado graso no alcoholica. (Del Ben, 2014). A pesar de la capacidad del ultrasonido en la detección de la esteatosis hepática moderada, no puede substituir la biopsia del hígado en la evaluación del grado de fibrosis ni puede diferenciar esteatohepatitis de esteatosis. Sin embargo si es una herramienta útil en este grupo de pacientes, como se comentara

posteriormente, pues ellos no contaban con un grado de fibrosis significativa determinado por el NAFLD score

Estos resultados son similares en otros estudios como el realizado por Vajro que encontró una disminución del grado de esteatosis en un periodo tan corto como 5 semanas en población no diabética de edad pediátrica a una dosis de 400 mg/día. (Vajro P, 2004). Resultados similares fueron reportados por Yakaryilmaz que encontró una disminución en el grado de esteatosis a una dosis de 800 mg/día en un periodo de 24 semanas.(Yakaryilmaz F1, Guliter S, Savas B, Erdem O, Ersoy R, Erden E, Akyol G, Bozkaya H, Ozenirler S, 2007)

En el estudio PIVENS que es el estudio multicentico con mayor nivel de evidencia en población no diabética se corroboró una disminución del grado de esteatosis en un periodo de 24 semanas pero a una dosis más baja de 800UI.(Sanyal, A.J., Mofrad, P.S., Contos, M.J., Sargeant, C.,Luketic, V.A., Sterling, R.K, 2004)

Una de las fortalezas del presente estudio fue que se realizó en población diabética de reciente inicio a diferencia de los estudios a más grande escala realizados como el estudio PIVENS en adultos o TONIC en población pediátrica que fueron realizados en población no diabética y que no tenían cirrosis en los cuales ya se había descrito efectividad en el uso de la vitamina E en parámetros de enzimas hepáticas tales como niveles de transaminasas y hallazgos histopatológicos.(Sanyal, A.J., Mofrad, P.S., Contos, M.J., Sargeant, C.,Luketic, V.A., Sterling, R.K, 2004)(Nancy Khov, 2014)

Otro aspecto relevante determinado mediante las pruebas de correlación fue que el efecto logrado fundamentalmente en la disminución de la severidad de la esteatosis por ecografía así como la reducción en los niveles de transaminasas fue un efecto independiente de la variación en el IMC, nivel de hemoglobina glicosilada, perfil de lípidos, edad o dosis de tratamiento con metformina como parte de su medicación habitual tomando en cuenta que existen reportes en nuestro medio de estudios observacionales que han evaluado que la hipertrigliceridemia y mayor nivel de hemoglobina glicosilada se relacionan con

una mayor frecuencia de enfermedad por hígado graso no alcohólico en pacientes diabéticos tipo 2 con diagnóstico reciente. (Miranda Manrique, 2016)

Dentro de las limitaciones en este estudio destacan el no contar con biomarcadores respecto al grado de fibrosis ya que los estudios por imágenes con el que se hizo el diagnóstico que fue por ecografía no permite diferenciar esteatosis de esteatohepatitis.. Por el alto costo en nuestro medio no se pudo realizar una elastosonografía de transición (fibroscan) como método de valoración de fibrosis lo cual es muy útil en paciente con sospecha de tener una fibrosis aún incipiente.

Otra limitación del estudio como ya se mencionó fue que no se pudo determinar si hubo variaciones en los hallazgos histológicos. Para sobrellevar esa limitación se realizó el uso de paneles predictivos clínicos de fibrosis significativa mediante como el NAFLD score(Angulo, 2002)que considera un score menor a -1.4 como predictor de ausencia de fibrosis significativa al 97%, así como entre -1.4 a 0.675 como score indeterminado y mayor a 0.675 como predictor de fibrosis significativa. Como se aprecia en el ANEXO 8.5 se trataba de pacientes que se encontraban dentro del espectro de la enfermedad por hígado graso no alcohólica con probablemente bajo riesgo de tener fibrosis avanzada (estadio 3 o 4 de enfermedad por esteatosis hepática no alcohólica), es decir, en estadios iniciales de la EHGNA e incluso aunque no fue parte de los objetivos del estudio se puede apreciar en el grupo experimental una disminución del puntaje NAFLD score en forma significativa respecto al control.

En resumen, en base a este estudio y otros, la evidencia actualmente disponible apoya la teoría de que la vitamina E puede optimizar los niveles de aminotransferasas como otros parámetros hepáticos como el grado de esteatosis siendo uno de los aportes del presente estudio el haber involucrado población diabética que no presentan con fibrosis significativa en quienes un diagnóstico precoz e intervención oportuna puede revertir o enlentecer el proceso.

CONCLUSIONES

A continuación se presenta las conclusiones arribadas en la presente investigación:

Se halló que existe efectividad en el uso de la vitamina E a dosis de 400 UI en parámetros de enzimas hepáticas como disminución en los niveles de transaminasastras 6 meses de seguimiento en pacientes diabéticos de reciente diagnostico con EHGNA sin fibrosis significativa.

Se encontró que existe efectividad en el uso de la vitamina E a dosis de 400 UI en parámetros de infiltracion grasa como mejora de la valoración de esteatosis por ecografía tras 6 meses de seguimiento en pacientes diabéticos de reciente diagnostico con EHGNA sin fibrosis significativa.

La vitamina E en el grupo de pacientes estudiados fue efectiva en mejorar ambos parámetros hepáticos luego de 6 meses de tratamiento en forma independiente del índice de masa corporal del paciente y nivel de control glicémico.

RECOMENDACIONES

Se recomienda desde el punto de vista práctico en pacientes diabéticos diagnosticar la EHGNA en forma temprana para un control más estricto, no sólo de la glucosa sérica sino de otros parámetros de función hepáticos y así evitar la progresión de la EHGNA a estadios avanzados de fibrosis.

El tratamiento de la EHGNA, asimismo, debe ser precoz el cual debe incluir además de cambios en estilos de vida, valorar alternativas terapéuticas que permitan retrasar el progreso de la EHGNA y que a partir del presente estudio se podría considerar el uso de la vitamina E para el grupo de pacientes diabéticos de reciente diagnóstico con EHGNA sin fibrosis significativa en espera de estudios confirmatorios.

El presente estudio se podría considerar como un punto de partida para futuras investigaciones en este grupo de pacientes con EHGNA potencialmente reversible, por lo que se sugiere que es necesario llevar a cabo ensayos clínicos multicéntricos con un mayor número de participantes para confirmar estos hallazgos y evaluar el efecto terapéutico de la vitamina E en este trastorno, considerando la confirmación a nivel histológico de la función hepática como “Gold standard”.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abner, E. (2011). *La vitamina E y mortalidad por cualquier causa: un meta-análisis*. *Current aging science*, 142, 37-46.
- Akinobu Takaki, D. K. (2014). *Mecanismos moleculares y nuevas estrategias de tratamiento para la esteatohepatitis no alcohólica (EHNA)*. *Int. J. Mol. Sci.* , 7352.
- Angulo. (2002). *Nonalcoholic fatty liver disease*. *N Engl J Med* , 1221–1231.
- Ann., M. &. (2013). *Enfermedad del hígado graso no alcohólico*. *N.Y. Acad. Sci* , 107.
- Arun J. Sanyal. (2010). *Estudio sobre uso de vitamina E y pioglitazona vs placebo en esteatohepatitis no alcohólica*. *N Engl J Med.* , 1684.
- Browning, J. L. (2004). *Prevalencia de la esteatosis hepática en una población urbana en los Estados Unidos: impacto de la etnicidad*. *Hepatología* , 1387.
- Cook, T. y Campbell, D. (1979). *Quasiexperimentation. Designs and analysis issues for field settings*. Chicago, Rand Mc Nally, Publishing Company.
- Day, D. J. (2014). *Tratamiento enfermedad ppr hígado graso no alcohólico*. *Digestive Disease* , 598.
- De Moura Almeida A, C. H. (2008). *Enfermedad del hígado graso en pacientes obesos severos: valor diagnóstico de la ecografía abdominal*. *World J Gastroenterol* , 1415.
- Del Ben, M. (2014). *Tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica*. *World J Gastroenterol* , 8341.
- Eric, K. (2011). *La vitamina E y el riesgo de cáncer de próstata*. *Journal of the American Medical Association* , 1540.
- Festi D, S. (2013). *Efectos de rosiglitazona y metformina sobre el contenido de grasa en el hígado, resistencia a la insulina hepática, aclaramiento de insulina, y la expresión génica en el tejido adiposo en pacientes con diabetes tipo 2*. *Aliment Pharmacol Ther* , 400.
- FID. (2015). *Atlas de la diabetes 7ma Edición*. Brussels: International Diabetes Federation .
- García, C. (2013). *La diabetes en la cirrosis hepática*. *Gastroenterol Hepatol* , 473.
- Hannah WN Jr, H. S. (2016). *Lifestyle and Dietary Interventions in the Management of Nonalcoholic Fatty Liver Disease*. *Dig Dis Sci* , 1365-74.
- Hernaez R, L. M. (2011). *La exactitud diagnóstica y la fiabilidad de la ecografía para la detección de hígado graso: un meta-análisis*. *Hepatology* , 1082.
- Hong-Fang Ji Ph.D., Y. S. (2014). *Effect of vitamin E supplementation on aminotransferase levels*. *Nutrition* , 986–991.

Hoofnagle. (2013). vitamin e and chages in serum alanine aminotransferase levels in patient with non alcoholic steatohepatitis. *aliment pharmacology therapeutics.* , 134-143.

Ibrahim MA, K. M. (2013). Nonalcoholic fatty liver disease: current and potential therapies. *Life Sciencie* , 114-8.

Ildiko Lingvay., Philip Raskin., Lidia S. Szczepaniak. (2007). Efecto de la insulina y metformina en Diabetes Tipo 2: Tratamiento de la esteatosis hepática en la diabetes. *J Diabetes Complications* , 142.

Ji HF , Sun Y, Shen L. (2014). Efecto de la suplementacion con vitamina E en niveles de transaminasas en pacientes con enfermedad por hígado graso, esteatohepatitis no alcoholica y carcinoma hepatocelular: resultados de un metanálisis. *30* , 990.

Ji HF, Sun Y, Shen L. (2014). Efecto de la suplementación de vitamina E en los niveles de transaminasas en pacientes con hígado graso no alcohólico, NASH, y CHC: Los resultados de un meta-análisis. *Nutrition* , 991.

K. H. Williams, N. A. Shackel, M. D. Gorrell, S. V. McLennan, and S. M. Twigg. (2013). La diabetes y Enfermedad por hígado graso no alcoholica : Un duo patógeno. *Endocrine Reviews* , 129.

Lavine JE, S. J. (2011). Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Effect of vitamin E or metformin for treatment of nonalcoholic fatty liver disease in children and adolescents: the TONIC randomized controlled trial. *JAMA* , 1659-1668.

Lingvay I1, Raskin P, Szczepaniak LS. (2008). Efecto de la insulina y metformina de combinación en pacientes diabeticos con esteatosis hepatica no alcoholica. *Diabetes Complications* , 137.

Masuoka HC, C. N. (2013). No alcohólico enfermedad de hígado graso: una amenaza emergente para los individuos obesos y diabéticos. *Ann N Y Acad Sci* , 1281.

Mendoza, J. G.-D.-O. (2006). Fibroscan, un nuevo método no invasivo para evaluar la fibrosis hepática. *Medicina Clinica (Barc)* . , 220.

Milic, S. (2015). Nonalcoholic steatohepatitis: emerging targeted therapies to optimize treatment options . *Drug Des Devel Ther.* , 4835–4845.

Miranda Manrique, G. (2016). Parámetros metabólicos en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica y diabetes tipo 2 controlados versus no controlados. *Rev. gastroenterol. Perú, vol.36* (4), 336-339.

Mottin CC, M. M. (2010). El papel de la ecografia en pacientes con esteatpsis hepatica y obesidad morbida. *Obes Surg* , 635.

Nancy Khov, A. S. (Jun 14; 20(22): 6821–6825. de 2014). Bedside ultrasound in the diagnosis of no nalccoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.*

Pacana T, S. A. (2012). Vitamin E and nonalcoholic fatty liver. *CURRENT pin clin nutri metabol care* , 641-648.

Palmentieri, B. I. (2006). El papel del brillante hígado eco patrón en el examen en modo B de ultrasonido en el diagnóstico de esteatosis hepática. *Digest. Liver Dis* , 489.

Pappachan J Farrah A. Mahamood Edavalath, Arjun Mukherjee. (2014). Enfermedad del hígado graso no alcohólico: la perspectiva de un diabetólogo. *Endocrine* . , 344.

Sanyal, A.J., Mofrad, P.S., Contos, M.J., Sargeant, C., Luketic, V.A., Sterling, R.K. (2004). Un estudio piloto de la vitamina E en comparación con la vitamina E y pioglitazona para el tratamiento de la esteatohepatitis no alcohólica. *Clin Gastroenterol Hepatol* , 1115.

Sumida . Naito Y. Tanaka S. Sakai K. Inada Y. Taketani H. Kanemasa K. Yasui K. Itoh Y. Okanoue T. Yoshikawa T. (2013). Eficacia de la vitamina E a largo plazo (> = 2 años) para la esteatohepatitis no alcohólica. *Hepatogastroenterology* . , 1448.

Tiikkainen M, HakkinenAM, Korshennikova E, Nyman T, Makimattila S, Yki-Jarvinen H. (2004). Efectos de rosiglitazona y metformina sobre el contenido de grasa en el hígado, resistencia a la insulina hepática, aclaramiento de insulina, y la expresión génica en el tejido adiposo en pacientes con diabetes tipo 2. *Diabetes* 2004 , 2169.

Wayne, M. (2004). Efecto de alta dosis de vitamina E en resistencia a la insulina y parametros asociados en sujetos con sobrepeso. *Diabetes Care*, 27 (9), 2166.

Yakaryilmaz F1, Guliter S, Savas B, Erdem O, Ersoy R, Erden E, Akyol G, Bozkaya H, Ozenirler S. (2007). Efectos del tratamiento de vitamina E en los receptores expresión alfa y la resistencia a la insulina activado por el proliferador de peroxisomas en pacientes con esteatohepatitis no alcohólica: resultados de un estudio piloto. *Intern Med J* , 229.

8. ANEXOS

8.1 Ficha de Recolección de Datos

Datos del paciente								
Seguro:								
enfermedades en curso								
HTA								
ERC		Estadio						
otras								
Tiempo de diagnostico								
		BASAL	1 mes	2 mes	3 mes	4to mes	5to mes	6to mes
Resultado ecografia:		x						x
IMC								
Obesidad tipo								
Pruebas hepáticas basales								
GGTP		x			x			x
TGO		x			x			x
TGP		x			x			x
HDL		x			x			x
LDL		x			x			x
Triglicéridos		x			x			x
Proteínas totales y fraccionadas		x			x			x
Hbglicosilada		x			x			x
Tratamiento								
• Dieta								
Hipocalórica								
Normocalorica								
Hipercalorica								
Realización de actividad física								
30 minutos / día								
Tratamiento farmacológico								
Incretinas:								
Glitinidas: sitagliptina								
Metformina								
sulfonilureas								
pioglitazona								
Insulina tipo y dosis								
Intermedia intermedia: isofana (NPH)								
Prolongada:								
Glargina (Lantus)								
Detemir (levemir)								
Insulina rápida								
Regular (actrapid)								
Ultra rápida tipo:								
Lispro (Humalog)								
Glulisina (Apidra)								
Uso de suplemento de vitamina E tocoferoles mixtos 400 UI								
Si								
no								

8.2 Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Proyecto: “EFECTIVIDAD DE LA VITAMINA E EN LA REDUCCION DE LOS NIVELES DE TRANSAMINASAS Y SEVERIDAD ECOGRAFICA DE LA ESTEATOSIS HEPÁTICA NO ALCOHÓLICA EN DIABÉTICOS TIPO 2 DE DIAGNÓSTICO RECIENTE”

Investigador principal: Gonzalo Francisco Miranda Manrique, UNMSM

Teléfono : 959655844

Quien suscribe la presente como alumno de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos está trabajando en una investigación para determinar cuál utilidad de la vitamina E en pacientes diabéticos de reciente diagnóstico.

Estamos invitando a participar en forma absolutamente voluntaria a personas atendidas en el consultorio externo seleccionadas que no padezcan de enfermedad renal avanzada, que presenten cirrosis hepática de etiología alcohólica, viral o autoinmune, o con alguna otra enfermedad hepática conocida diferente de esteatohepatitis no alcohólica.

Por tanto queremos invitarle a participar de ésta investigación. Por favor, lea éste documento detenidamente, realice todas las preguntas que considere necesarias antes de decidir su participación. Le vamos a explicar todos los detalles del estudio y le vamos a dejar una copia de este formato de consentimiento para que lo conserve.

¿Cuál es el propósito del estudio?

El objetivo de este estudio Establecer la efectividad de la Vitamina E oral en la mejora de las pruebas de función hepática en pacientes diabéticos de reciente diagnóstico.

La prevalencia de esteatosis hepática no alcohólica varía entre 6.3 a 33% con una media de 20% en la población general basado en una variedad de

métodos. Por otro lado, la prevalencia estimada de esteatohepatitis no alcohólica es menor, esto es, de 3 a 5%.

El hígado graso es más frecuente en sujetos obesos comparado con los controles. Asimismo, es más frecuente entre sujetos con diabetes tipo 2. El hígado graso es un hallazgo frecuente en los pacientes con diabetes tipo 2. Aproximadamente el 30 a 40% de pacientes con esteatosis hepática no alcohólica (EHNA) con hiperglicemia progresiva a cirrosis y hasta un 20% de pacientes con diagnóstico establecido de diabetes tipo 2 desarrollan cirrosis.

Este estudio se llevará a cabo con pacientes atendidos en el consultorio externo del HGAI con diagnóstico reciente de diabetes mellitus tipo II.

¿Qué sucede si participo en el estudio?

Si Ud. acepta participar, el personal del estudio le hará preguntas acerca de su salud. Se le preguntará acerca de filiación, antecedentes personales patológicos y se guardará total confiabilidad de los mismos. Todos los datos que sean referidos serán transcritos a una base de datos con la mayor reserva del caso.

¿Cuánto tiempo participaré en este estudio?

Su participación durará el tiempo que demore la realización del llenado de la ficha en la entrevista inicialmente. Posteriormente se le indicará las fechas exactas de la toma de muestras séricas de pruebas de función hepática así como de ecografía. La corroboración de los datos de la ficha así como la toma de muestras venosas se tomará en una misma fecha a los 3 y seis meses con posterioridad. El control por ecografía abdominal se tomará al inicio y al finalizar los 6 meses de estudio.

¿Cuáles son los riesgos para mí si participo en el estudio?

Los riesgos asociados con la toma de muestras venosas conocidos están en conformidad con los estándares de control del laboratorio central así como del servicio de radiología del Hospital Dos de Mayo.

La vitamina E en la dosis administrada 400 UI no se ha visto conlleve riesgos mayores como los que se han observado cuando se administra a dosis elevadas o mayores de 400 en algunos ensayos clínicos tales como mayor riesgo de accidentes cerebrovasculares hemorrágicos o mayor riesgo de cáncer de próstata en usuarios mayores a dos años. La dosis a administrar está dentro del requerimiento diario y será por un periodo de 6 meses.

Se pueden presentar, sin embargo con una baja frecuencia reacciones adversas diversas tales como: fatiga o cefalea, rash, hipercolesterolemia y disminución de la tiroxina, diarrea, náuseas; debilidad y aumento del nivel de creatinina.

De presentar cualquiera de estas reacciones adversas poco frecuentes se hará de inmediato reporte, seguimiento y tratamiento de dichas eventualidades.

¿Habrá algún costo por participar en el estudio?

Usted no tendrá ningún gasto relacionado con su participación en este estudio. Asimismo, Usted no recibirá ninguna compensación monetaria por su participación.

¿Existe algún beneficio por participar en el estudio?

Probablemente si tenga beneficio el participar en el estudio. Se hará seguimiento a su caso y todos los resultados serán enviados al área de salud de su institución para que se tome la mejor decisión en cuanto a su tratamiento.

Se debe mencionar que usted no está obligado a participar si así lo desea. También debe recordar que si ya aceptó y firmó el presente consentimiento, puede retirarse de la investigación en cualquier momento.

¿Cómo protegeremos su información?

Todos los resultados y datos de este estudio son confidenciales. La información que lo pudiera identificar será codificada y sólo se podrá tener acceso el investigador principal. La información médica resultante de este estudio será presentada a la UNMSM. Los resultados de este estudio podrán ser publicados en revistas científicas o presentados en reuniones científicas; sin embargo, los participantes individuales no serán identificados por sus nombres.

¿Qué hacer si tienes preguntas sobre el estudio?

Si Ud. tiene alguna duda acerca de sus derechos como participante en un estudio de investigación, comuníquese con el investigador principal o puede acudir al comité de ética.

Datos de contacto del investigador principal:

Dr. Gonzalo Miranda Manrique, al teléfono 959655844, las 24 horas del día.

Datos de contacto del comité de ética

Dr. Jorge Alejandro YarinsuecaGutierrez. Presidente del Comité de Ética del HNMD al teléfono 328 00 28 anexo 8234

Dirección: Parque Historia De La Medicina Peruana S/N Altura De A Cuadra 13 De Av Grau Cercado de Lima. Correo electrónico comité.etica.hndm@gmail.com

¿Qué pasa si usted decide terminar su participación antes que el estudio haya terminado? Si lo decido, ¿puedo retirarme del estudio?

Sí. Su participación en este estudio es totalmente voluntaria. Ud. puede negarse o interrumpir su participación en cualquier momento sin sanción ni pérdida de los beneficios a los que Usted de todos modos tienen derecho.

.

DECLARACIÓN VOLUNTARIA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Si usted acepta participar en el estudio, lo hace en forma voluntaria, luego de haber leído y entendido el contenido de este documento

Se me ha informado de la investigación y he tenido la oportunidad de hacer preguntas. Estoy de acuerdo en formar parte de esta investigación. Comprendo que tengo derecho de rechazar mi participación en el estudio y de retirarme del mismo en cualquier momento y por cualquier motivo, sin que esto me traiga ningún perjuicio en la institución en la que me actualmente encuentro. Me han informado de mi derecho a acceder y solicitar correcciones de mis datos personales. Reconozco haber recibido una copia del presente formulario para una referencia futura.

Nombre y apellidos del participante: _____

_____	_____	_____
Firma del participante	Nombre (en imprenta)	Fecha

_____	_____	_____
Firma de la persona que obtiene el consentimiento	Nombre (en imprenta)	Fecha

_____	_____	_____
Firma de la persona de testigo	Nombre (en imprenta)	Fecha

(En caso de persona iletrada)

***Certifico que he recibido una copia del consentimiento informado**

Ministerio de Salud

Pharmaceutical Research
Pharmaceutical Research

AÑO DE LA CONSOLIDACION DEL MAR DE CARAI

EFFECTIVIDAD DE LA VITAMINA E EN LA REDUCCION DE LOS NIVELES DE TRANSAMINASAS Y SEVERIDAD ECOGRAFICA DE LA ESTEATOSIS HEPATICA NO ALCOHOLICA EN DIABETICOS TIPO 2 DE DIAGNOSTICO RECIENTE

El Comité de Ética en Investigación concluye que

- 1 El protocolo sigue lineamientos metodológicos y éticos
- 2 El investigador se encuentra calificado para la conducción de la investigación
- 3 El consentimiento informado brinda la información necesaria en forma adecuada

El investigador alcanzará al comité un informe al término del estudio

El presente documento tiene vigencia por un año. Si aplica el protocolo y reporte parcial deberán ser enviados al comité para reevaluación, aproximadamente cuatro semanas antes de expirar la fecha de la presente aprobación.

Lima, 01 de diciembre 2015

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA
HOSPITAL NACIONAL DOS DE MAYO



JAYCE R. HODGINS
C. A. ARNOLD

www.mhhe.com/9780132828042
 for more information and to
 request a review copy.

Parque Harlow 28 M
Medicina Peruviana
Cercado del Sur
Tel: 329-00-28 329-00-33
Fax: 2010038870

**COMPROMISO FIRMADO POR EL INTERESADO PARA REALIZAR
TRABAJO DE INVESTIGACIÓN EN EL HOSPITAL NACIONAL
"DOS DE MAYO"**

Mediante el presente documento, Gonzalo Francisco Muñedo Manrique
investigador principal, responsable de la ejecución del trabajo de investigación titulado
: "Efectividad de la vitamina E en la reducción
de los niveles de Tension arterial y colesterol
lipoproteína de la categoría lipoproteína
no alta colesterol en pacientes tipo 2
de diabetes reciente"

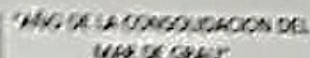
Que realizará en el Hospital Nacional "Dos de Mayo", asume el siguiente compromiso:

- 1.- Seguir estrictamente el protocolo sin alterar su estructura ya acordada mientras el Proyecto se realice;
- 2.- Si hubiera que hacer alguna variación, el autor deberá comunicar a la Oficina de Investigación y al Comité de Ética, el cambio propuesto para poder ser evaluado desde el punto de vista metodológico y ético;
- 3.- Considerar como coautor, cuando el estudio se publique, al profesional de este Hospital que apoye y monitoree la ejecución del estudio;
- 4.- Reportar mensualmente a la Oficina de Apoyo a la Docencia e Investigación - Área de Investigación los avances del proyecto, tratando de respetar el cronograma; de esta manera, la Oficina de Investigación, extenderá una constancia de haber realizado el Estudio al finalizar éste;
- 5.- Este Compromiso rige por un año, en caso de continuar el estudio, deberá solicitar la renovación de la autorización con por lo menos un mes (30 días útiles) la renovación de la autorización, debiendo firmar un nuevo compromiso;
- 5.- Dejar una copia del informe final con los resultados de la investigación. Están exceptuados de esta cláusula los estudios que por su naturaleza precisen confidencialidad de los resultados.

[Firma]
Investigador



[Firma]
Director de la oficina de Apoyo a la Capacitación,
Docencia e Investigación



to know the name of the person who
was in the car with the
other person who was in the car with
the other person who was in the car with

8.4 PRUEBA DE NORMALIDAD

Hipótesis:

H_0 : Los datos referidos al estudio siguen una distribución normal.

H_1 : Los datos referidos al estudio no siguen una distribución normal.

Nivel de significancia: Alfa = 5%

Tabla N°

Prueba de Kolmogorov-Smirnov

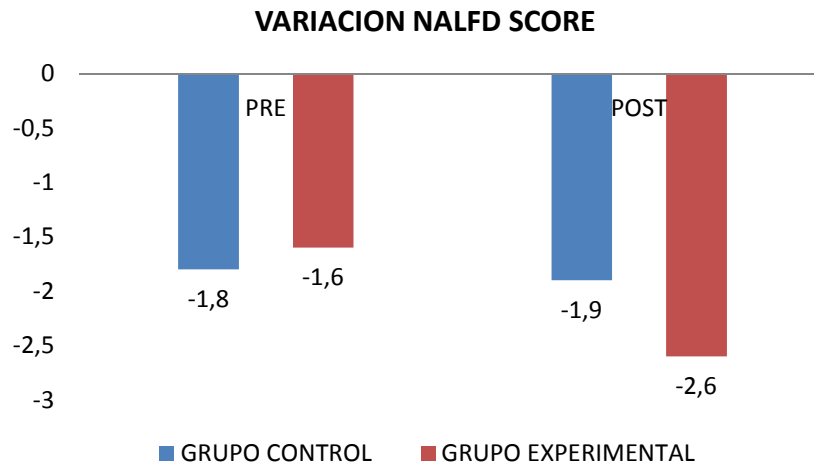
		TGO_TGP_basal	TGO_TGP_final	TGO_TGP_basal	TGO_TGP_final
		Experimental	Experimental	Control	Control
N		48	48	40	40
Parámetros	Media	,6102	,7977	,6680	,6435
normales	Desviación estándar	,18388	,16502	,17013	,21739
Máximas	Absoluta	,101	,148	,100	,149
diferencias	Positivo	,101	,110	,063	,149
extremas	Negativo	-,086	-,148	-,100	-,142
Estadístico de prueba		,101	,148	,100	,149
Sig. asintótica (bilateral)		0,200	0,010	0,200	0,026

Dado que $p=0,200 > 0,05$, entonces no existe evidencia estadística suficiente para rechazar la hipótesis nula.

Por lo cual se concluye que los datos referentes a TGP no siguen una distribución normal.

Estos resultados dan sustento suficiente para utilizar las diversas técnicas estadísticas no paramétricas para el análisis estadístico de la presente investigación.

8.5. Variación en puntaje de NALFD score



Diferencia de medias de puntaje NAFLD score

	Variación de puntaje NAFLD SCORE G.E. vs G.C.
U de Mann-Whitney	461.5
W de Wilcoxon	1637.5
Z	- 4.179
Sig. asintótica (bilateral)	0,000

Nota: *p-valor < 0,05 "Significativo".

Interpretación

<-1,455: predictor de ausencia de fibrosis significativa (F0-F2 fibrosis)

≤-1,455 a ≤ 0,675: puntuación indeterminada

> 0,675: predictor de presencia de fibrosis significativa (F3: fibrosis avanzada-F4 cirrosis)

8.6 OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADORES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	VALORES
Uso de vitamina E asociada al tratamiento convencional	Suplemento dietético con principio activo de tocoferoles naturales mixtos con predominio de alfa tocoferol de 400 UI.		Cualitativa	Nominal	Si No
Nivel de transaminasas	Marcador de daño hepatocelular en esteatosis hepática no alcohólica.	Transaminasas a glutámica pirúvica (TGP)	Cuantitativa	Razón	Varón: menor 40 U/L Mujer : menor a 30 U/L
Grado de severidad por ecografía	Grado de alteración por ecografía de esteatosis hepática no alcohólica.	–leve - moderada - severa	Cualitativa	Ordinal	–leve - moderada - severa

8.7 MATRIZ DE CONSISTENCIA

PROBLEMA GENERAL	OBJETIVO GENERAL	HIPÓTESIS GENERAL	VARIABLES	MARCO METODOLÓGICO
¿Cuál es la efectividad de la vitamina E asociada al tratamiento convencional en la esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente?	Determinar la efectividad de la vitamina E asociada al tratamiento convencional en la esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente atendidos en el Hospital Nacional Dos De Mayo.	La vitamina E oral es efectiva en el tratamiento de la esteatosis hepática alcohólica en diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente atendidos en el hospital dos de mayo	V. Independiente: tratamiento de la esteatosis con vitamina E oral. V. Dependiente: Nivel de transaminasas	TIPO DE ESTUDIO ANÁLITICO DE INTERVENCIÓN DISEÑO DE ESTUDIO Cual experimental POBLACIÓN: Todos los pacientes con DM tipo 2 de diagnóstico reciente tratados por esteatosis hepática no alcohólica durante 6 meses en el Hospital Nacional Dos de Mayo.
¿Cuál es la efectividad de la vitamina E asociada al tratamiento convencional en la reducción de las transaminasas en pacientes con esteatosis hepática alcohólica en diabéticos de diagnóstico reciente?	OBJETIVOS ESPECÍFICOS 1. Determinar la efectividad de la vitamina E asociada al tratamiento convencional en la reducción de las transaminasas en pacientes con esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos de diagnóstico reciente. 2. Determinar la efectividad de la vitamina E asociada al tratamiento convencional en la reducción de la severidad por ecografía en pacientes con esteatosis hepática alcohólica diabéticos de diagnóstico reciente.	HIPÓTESIS ESPECÍFICAS La vitamina E asociada al tratamiento convencional es efectiva en la reducción de las transaminasas en la esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente. La vitamina E asociada al tratamiento convencional es efectiva en la reducción del grado de severidad en la esteatosis hepática no alcohólica en diabéticos tipo 2 de diagnóstico reciente.	D1: Bioquímica D2: Ecográfica	MUESTRA No se realizará muestreo, se trabajará con la totalidad de la población por ser relativamente pequeña y accesible INSTRUMENTO: ficha de recolección de datos ANÁLISIS DE DATOS: prueba t student para muestras pareadas y riesgo relativo ajustado